

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 23

**Manifestations pathologiques
observées après vaccination
antityphoïdique
simple ou associée**

ESSAI PATHOGENIQUE ET PROPHYLACTIQUE

(Travail effectué dans le Service des Contagieux
et au laboratoire de Microbiologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes
Médecin-Commandant Sohier)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 DECEMBRE 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Marc ALAIZE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 11 juillet 1916

à ALGER



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE — LYON

1941

**Manifestations pathologiques
observées après vaccination
antityphoïdique
simple ou associée**

ESSAI PATHOGENIQUE ET PROPHYLACTIQUE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1941-1942 — N° 23

**Manifestations pathologiques
observées après vaccination
antityphoïdique
simple ou associée**

ESSAI PATHOGENIQUE ET PROPHYLACTIQUE

(Travail effectué dans le Service des Contagieux
et au laboratoire de Microbiologie
de l'Hôpital Militaire Desgenettes
Médecin-Commandant Sohier)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MEDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 DECEMBRE 1941

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Marc ALAIZE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

né le 11 juillet 1916

à ALGER



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE — LYON

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET,
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY, VORON, CADE, THEVENOT (Léon)

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	SANTY.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	X...
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	DUFOUT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GARIN.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	X...
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J-F. MARTIN.
Médecine légale	X...
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	GATE.

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

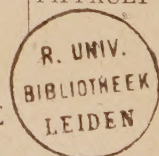
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	M. NOËL.
--------------------------------------	----------

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.)
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAU	MARTIN (P.-E.)
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BOUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. F. ARLOING, *Président*
MM. J. CHALIER, SEDALLIAN, JOSSERAND



La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Tué à l'ennemi le 28 avril 1918

A MA MERE

Témoignage de ma reconnaissance, de mon respect,
de ma tendresse

A MA FIANCEE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur F. ARLOING

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.

En témoignage de notre profond respect.

A NOS JUGES

Avec mes sentiments de profonde gratitude
et de respectueux attachement

A Monsieur le Médecin-Commandant SOHIER
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Qui nous inspira le sujet de cette thèse,
et nous aida dans son élaboration de ses
précieux conseils et de son intérêt constant.

A Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel HUGONOT
Directeur-Adjoint de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

A MES CHEFS

A LA MEMOIRE
DE MES CAMARADES D'ECOLE
MORTS POUR LA FRANCE

Nous exprimons notre respectueuse gratitude
à Messieurs le Professeur MOURIQUAND
le Dôcteur ROCHAIX
et le Médecin Capitaine ROBION
qui se sont intéressés à notre travail, et nous ont toujours
réservé un bienveillant accueil

Monsieur le Médecin Lieutenant PROUST
a effectué pour nous quelques intradermo-réactions en
particulier chez les enfants. Sa collaboration nous
a été précieuse. Nous l'en remercions bien sincèrement.

Introduction

L'histoire de la vaccination antityphoïdique débute en 1888 avec les travaux expérimentaux de CHANTEMESSE et WIDAL sur « l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde ».

PFEIFFER et KOLLE d'une part, WRIGHT d'autre part, ont réalisé les premières vaccinations chez l'homme. En France, après que quelques essais isolés eurent été faits par CHANTEMESSE, BESREDKA et NETTER, VINCENT donnait une magnifique impulsion à la méthode, qui devait permettre d'obtenir de remarquables résultats, dans l'armée en particulier.

Dès 1910, on utilise un mélange de bacilles d'Eberth. A ce vaccin on devait rapidement substituer un vaccin mixte (contenant le bacille d'Eberth et les paratyphiques A et B) dont le principe avait été posé par WIDAL et SICARD en 1897.

En septembre 1915 sur tout le front, le vaccin T. A. B. est employé et fournit une démonstration péremptoire de son efficacité.

Primitivement fixé à 4 ou 5, le nombre des injections est progressivement réduit à 3 puis à 2. C'est une simple émulsion de bacilles stérilisés par la chaleur (vaccin chauffé) dans l'eau physiologique à 9‰ qui est injectée en deux fois aux doses de 1 cc. et de 2 cc. à 7 jours d'intervalle. La dose totale de 3 cc. contient 10 milliards de germes.

De nombreux vaccins mixtes ont été préparés selon des procédés différents : vaccin chauffé de CHANTEMESSE et WIDAL, vaccin à l'éther de VINCENT, à l'acide phénique de PFEIFFER et KOLLE, au tricrésol de RUSSELL, vaccin iodé de RANQUE et SENEZ, lipo-vaccin de LEMOIGNIC et PINOY, vaccin sensibilisé de BESREDKA.

Puis la nécessité s'est fait sentir de vacciner simultanément contre la fièvre typhoïde et contre les toxi-infections tétanique et diphtérique, et RAMON ayant montré, à la suite de sa remarquable découverte des anatoxines, le rôle des substances adjuvantes et stimulantes dans le développement de l'immunité antitoxique, on en vint à la méthode des vaccinations dites associées. RAMON et ZOELLER eurent en effet l'ingénieuse idée d'utiliser la réaction locale provoquée par le vaccin antitypho-paratyphique pour remplacer celle créée au cours de leurs recherches expérimentales par des substances diverses. Ils purent démontrer alors que l'immunité antidiphtérique se trouvait renforcée du fait de cette association, sans nuire au développement de l'immunité antitypho-paratyphique.

Actuellement dans l'armée française, les soldats sont immunisés au moyen du vaccin associé triple antitypho-paratyphique, antitétanique et antidiphtérique, recevant

en 3 injections sous-cutanées de 1, 2 et 2 cc. à 15 jours d'intervalle, 12 milliards 250 millions de germes et 70 à 75 unités de l'une et de l'autre des deux anatoxines diphtérique et tétanique.

Qu'il s'agisse de vaccination antitypho-paratyphique simple ou associée, des millions de sujets ont été vaccinés dans le monde par l'un ou par l'autre de ces procédés d'immunisation.

Pour qu'une méthode soit ainsi consacrée par un usage universel, il faut que ses inconvénients, si elle en a, soient largement compensés par les avantages qu'elle présente et les bienfaits qu'elle prodigue.

Or il est certain que les réactions vaccinales ont attiré l'attention immédiate de ceux qui mettaient en œuvre ce procédé nouveau et concentraient leurs efforts pour en répandre l'utilisation. Ayant observé leur habituelle bénignité, ils les jugeaient négligeables et comprenaient que leur divulgation pourrait entraver un progrès indispensable. On ne saurait le leur reprocher.

Quand la vaccination eut fait ses preuves, et eut solidement sa place dans la pratique courante, il importait peu alors que ses inconvénients en fussent connus. Aussi, quoiqu'aucune étude d'ensemble ne fut tentée, furent citées des observations isolées, dont la plupart d'ailleurs ne devaient leur publication qu'à leur caractère de rareté ou d'exceptionnelle gravité. Cette gravité a été un argument qu'ont su faire valoir, à la fois dans le grand public et dans le milieu médical, les détracteurs de la méthode

nouvelle, qui volontairement faisaient le silence sur l'exceptionnelle rareté de ces accidents.

La critique ne manquait pas non plus d'insister dubitativement sur la valeur de l'immunité ainsi acquise, et opposait les risques encourus aux résultats obtenus. A ce propos, notre Maître, M. le Professeur SOHIER, a montré récemment ce que l'on devait entendre par fièvre typho-paratyphoïde des vaccinés et signalé la rareté et le peu de gravité habituel des fièvres typhoïdes chez les sujets soumis à une vaccination correcte.

Au moment où des lois récentes rendent obligatoire pour tous les Français l'emploi de la vaccination antitétanique et antidiphthérique, et même dans certaines circonstances l'emploi de la vaccination antitypho-paratyphique, l'interprétation pessimiste des réactions, qui d'ailleurs sont souvent mal interprétées et mises à tort sur le compte de la méthode d'immunisation, risque d'alarmer les vaccinés, qui souvent déjà manifestent leur appréhension, et même les médecins insuffisamment prévenus.

Nous avons donc pensé qu'il serait utile de rassembler toutes les manifestations pathologiques connues, observées à l'issue de la *vaccination antityphoïdique simple ou associée*, dans le but de préciser le rôle exact de l'injection vaccinale dans leur déterminisme.

Déjà de nombreuses théories ont tenté d'expliquer le mécanisme responsable des manifestations pathologiques post-vaccinales, mais elles ont pris naissance dans l'observation d'un fait isolé, et se sont, peut-être abusivement, étendues à l'ensemble des réactions.

Aussi la seconde partie de notre ouvrage rappellera ces théories, et nous essayerons de déterminer la part de responsabilité qui incombe à chacune des pathogénies qu'elles invoquent. Cette étude purement spéculative ne manque pas cependant d'applications pratiques, puisque la connaissance des causes permet la mise en œuvre d'une prophylaxie appropriée.

Nous tenterons donc enfin d'exposer les moyens de prévoir et de prévenir les réactions vaccinales.

Cet essai peut-être n'apportera pas une mise au point définitive des questions que nous nous sommes posées, mais nous croyons, comme Diderot, « qu'il vaut mieux dire des erreurs que de se taire, cela devient sujet de discussion et le vrai se découvre ».

**Exposé clinique
des manifestations pathologiques
post-vaccinales**

Parmi les manifestations post-vaccinales (nous employons à dessein ce terme vague, nous réservant de préciser ultérieurement leur terminologie propre selon leur modalité et leur mécanisme d'apparition) certaines sont bien connues, banales, normales pourrait-on dire. Soit locales, soit générales, elles sont, malgré l'intensité parfois vive de leur symptomatologie, d'une habituelle bénignité.

D'autres sont beaucoup plus rares, mais doivent être connues en raison de leur gravité possible.

Enfin certaines échappent généralement à la connaissance des médecins, car elles sont absolument exceptionnelles, et la littérature n'en possède que des observations isolées, échelonnées sur une trentaine d'années d'application universelle d'une méthode préventive devenue indispensable.

Nous nous proposons de faire l'exposé clinique de toutes ces manifestations. Certes « les faits, même bien observés, ne sont pas plus la science que les pierres bien taillées, isolées ou accumulées en désordre ne sont d'édifice » (PASCAL), mais cette énumération, indépendamment du point de vue documentaire, nous paraît utile pour obtenir les éléments d'une discussion pathogénique valable.

Dans ce premier chapitre, nous exposerons donc, sans préjuger de leur étiologie ni de leur réalité en tant que réactions vaccinales, les accidents consécutifs à la vaccination qui ont été publiés ou que nous avons pu observer

nous-mêmes. Il ne nous a pas été possible, en raison des circonstances actuelles, de réunir une bibliographie complète. Nous signalerons au cours de notre exposé, les références que nous n'avons pu consulter.

Successivement seront décrits :

— Les accidents au point d'inoculation et les réactions de voisinage ;

— Les réactions générales ;

— Les manifestations organiques, c'est-à-dire les troubles des différents viscères ou systèmes, observés après l'injection vaccinale ;

— Les troubles psychiques post-vaccinaux.

Enfin nous exposerons les manifestations tuberculeuses ou syphilitiques qui ont été notées après la vaccination.

CHAPITRE PREMIER

REACTIONS LOCALES

Douleur. — Erythème. — Œdème. — Placard érysipélateux. — Abscès. — Adénopathies. — Réaction locale tardive.

L'injection sous-cutanée de vaccin au lieu d'élection qui est la fosse sus ou sous-épineuse gauche, provoque une boule d'œdème qui se résorbe assez rapidement. Elle n'est généralement pas très *douloureuse*, sauf chez les sujets douillets et pusillanimes. C'est une sensation de gêne, due à la tension de l'hypoderme, mais qui parfois, dans les minutes suivantes, s'exagère, devient aiguë et lancinante.

Dans la majorité des cas, 15 à 15 minutes après l'injection, la région scapulaire est nettement sensible. La peau à ce niveau s'empâte légèrement et peut être le siège d'un érythème discret. Cette réaction inflammatoire atteint son maximum 10 ou 12 heures environ après le moment de la vaccination, et ne persiste pas au-delà de la 36^e ou de la 48^e heure.

Quelquefois l'œdème peut s'étendre et déborder les limites scapulaires, atteindre la ligne médiane et descendre jusqu'aux lombes. La peau devient rouge, luisante, prend parfois l'aspect d'un *placard érysipélateux*. La

douleur est très vive. Spontanée, elle s'exagère au toucher, et le sujet vacciné recherche dans son lit une position qui évite tout contact à la région endolorie. L'*impotence* du membre supérieur gauche peut être complète et tout mouvement du bras provoque une insupportable exacerbation de la douleur.

Assez souvent dans le cas de cette réaction locale exagérée on constate un *engorgement* douloureux des *ganglions* axillaires, sus-claviculaires ou carotidiens.

Enfin, très rarement il est vrai, la région scapulaire tuméfiée et douloureuse devient fluctuante par formation d'un *abcès* aseptique, ou septique, alors imputable à une faute de technique comme nous le verrons plus loin.

A ces réactions locales, banales ou exagérées, mais qui débutent dans les minutes ou les heures qui suivent l'injection vaccinale il faut opposer des *réactions d'apparition tardive*, sur lesquelles J. MEUNIER (149) dans sa thèse a insisté, car d'après lui, elles pourraient faire craindre au praticien l'évolution d'un abcès par défaut de stérilisation.

Elles surviennent une ou plusieurs semaines plus tard, se manifestant par une sensation douloureuse de la région scapulaire où l'examen révèle alors un noyau induré persistant (MEERSSEMAN).

Chez l'enfant les réactions locales paraissent moins douloureuses et surtout moins fréquentes que chez l'adulte, puisque BOULANGER-PILET (26) ne compte que 7 réactions locales fortes chez 83 vaccinés au T. A. B. et 49 chez 553 vaccinés au vaccin triple associé, soit un pourcentage moyen de 8,55.

CHAPITRE II

REACTIONS GENERALES

Hyperthermie. — Courbature. — Asthénie.

Frissons. — Sueurs. — Tachycardie. — Hypotension.

— Lipothymie.

Accidents mortels.

La fréquence des réactions générales avait été fixée par VINCENT à 25 à 30 % environ ; la température pouvant s'élever à plus de 39°,5. Il semble que cette proportion ait notablement diminué, soit par perfectionnement de la méthode de fabrication du vaccin, soit par adjonction d'un produit susceptible de modifier l'antigène, tel que le formol par exemple (mélange d'émulsion de T. A. B. et d'anatoxine), car on observe habituellement 15 à 20 % de réactions après la première injection, où la température dépasse 38°. Ce pourcentage diminue après les injections suivantes.

C'est environ 5 ou 6 heures après l'injection, que se manifeste cette *ascension thermique*, accompagnée de *courbature*, de *céphalée*, de *malaise général* et d'*état nauséux* plus ou moins net. Pendant 36 ou 48 heures,

persistent ces symptômes, qui parfois peuvent apparaître immédiatement après la piqûre, ou, au contraire ne s'installer qu'assez tardivement vers la fin de la journée.

Plus rarement la *céphalée* devient intense, avec sensation de striction des tempes ; la fièvre est violente, dépasse 40°. Le malade se plaint de *lombalgies*, de *rachialgies* ; il est parfois très prostré. Des vomissements complètent ce tableau clinique assez grave, mais qui ne persiste généralement pas plus de 48 heures. Lui succède une sensation de fatigue générale qui se dissipe assez rapidement.

Presqu'immédiatement après l'injection, on peut observer chez quelques rares sujets des *frissons* violents, avec pâleur du visage, *sueurs froides*, *tendance syncopale*. Dyspnéiques, anxieux, ces malades ont un pouls extrêmement petit, presque incomptable.

Leur *tension* prise à ce moment est très basse.

Leur température dépasse 40° et même 41°.

Ils se plaignent de *nausées*, vomissent même, ou ressentent des *douleurs abdominales diffuses* et ont de la *diarrhée*. Quelquefois on peut observer un *délire* passager.

De telles manifestations sont très rares, et le plus souvent évoluent très rapidement. Quelques heures après tous ces signes alarmants ont fait place à une grande *asthénie*.

Toutes ces réactions générales sont donc d'une bénignité qui dément l'intensité parfois très vive des symptômes. Mais il faut reconnaître que certains accidents exceptionnels d'ailleurs, se sont terminés assez brusquement par la mort. Dès les premières vaccinations de WRIGHT,

des accidents mortels furent observés, qui amenèrent le Gouvernement britannique à interdire la méthode pendant un certain temps. Au cours de la guerre de 1914-18 des cas mortels furent également signalés sans que d'ailleurs, faute de précision, l'origine certaine puisse en être établie. RUSSEL ⁽¹⁾ en 1924 en a publié 2 observations que nous n'avons pu retrouver, après une troisième injection de vaccin mixte.

MAURIAC (139) enfin a rapporté une trentaine de cas mortels, observés presque tous au cours de revaccinations pratiquées aux armées pendant l'hiver 1939-40, avec le vaccin antitypho-paratyphique de l'Institut Pasteur. Le rôle du vaccin, si faible qu'il soit, ne paraît pas devoir être mis en doute. Il s'agissait le plus souvent de sujets âgés, dont certains étaient des éthyliques chroniques avérés ou présentaient des lésions viscérales difficilement décelables cliniquement. La mort est survenue dans des délais variant de quelques heures à un jour ou deux après l'injection ; elle n'était en général pas précédée de manifestations fébriles, mais de malaises, céphalées, vomissements, tendances syncopales et parfois coma.

Dans la majorité des cas, ainsi que le fait remarquer HARVIER (95), l'autopsie a révélé des troubles vaso-moteurs intenses avec congestion très accentuée de tous les viscères et plus particulièrement de l'encéphale.

(1) RUSSEL, Report of 2 deaths from 3^e inoculation with typhoid, paratyphoid vaccine (*Kentucky M. J.*, Bowling green, 1924, p. 378).

Chez l'enfant, les réactions générales sont exceptionnellement importantes (LEREBOULLET, 118).

COFFIN (49) précise qu'elles sont plus *précoces*, mais *moins fortes* et *moins durables* que chez l'adulte. Elles atteignent leur acmé quelques heures après l'injection et ont complètement disparu dès le lendemain.

BOULANGER-PILET (26) dans 8 % des cas seulement note une ascension thermique au-dessus de 39° chez des enfants ayant le plus souvent plus de 8 ans d'âge.

Chez les tout jeunes enfants les réactions sont pratiquement nulles.

CHAPITRE III

MANIFESTATIONS ORGANIQUES

Manifestations rénales

Oligurie. — Anurie. — Albuminurie. — Hématurie. — Cylindrurie.

« Au premier rang des accidents qui débordent le cadre symptomatique des réactions vaccinales banales, a écrit M. MEERSSEMAN, se placent les *atteintes rénales*. » Déjà connues au temps de la vaccination antitypho-paratyphique simple, elles ont été signalées ensuite après les injections d'anatoxine diphtérique, et nous rappellerons à ce propos les 2 cas observés par A. DUFOURT en 1929, l'un de néphrite hématurique avec anurie initiale, l'autre de néphrite albumineuse avec gros œdème.

Les manifestations aussi évidentes d'une atteinte du parenchyme rénal sont *rares*. M. MEERSSEMAN (152) évalue leur fréquence à 1/1000 environ des sujets vaccinés. Cependant si l'analyse des urines est faite systématiquement après la vaccination, elle pourra assez souvent révéler des *traces d'albumine*, inexistantes avant l'injection. Sans aucune signification péjorative cette albuminurie peut devenir inquiétante lorsqu'elle atteint un taux plus élevé et coïncide avec de l'*oligurie* ou des *hématuries*.

La question des accidents rénaux consécutifs à la vaccination mixte ou triple associée est parfaitement connue, du moins quant à leur symptomatologie et leur pronostic. Elle avait attiré l'attention de VINCENT (217) et de WIDAL (223) qui avaient démontré la rareté des accidents, même chez les albuminuriques.

NOBECOURT et PEYRE (163) en 1916, sans vouloir discréditer la méthode en avaient signalé les inconvénients possibles, citant quelques observations de troubles rénaux, en insistant sur l'*anurie* pouvant persister 24, 48 et même dans un cas 69 heures. BOUTTIER et CHAUVIN (29) mettaient en garde également contre ces complications publiant 3 cas d'anurie plus ou moins complète, s'accompagnant d'*azotémie*. MERY et HALLE (148), LEVY (122) publiaient des observations analogues.

Les médecins militaires ont eu l'occasion d'observer plus souvent pareils accidents. M. MEERSSEMAN (143) en 1934 pouvait en publier 13 cas, sur 8 à 10.000 vaccinés. Il insistait particulièrement sur leur *extrême rareté* et leur *très grande bénignité habituelle*.

Les *symptômes* en sont le plus souvent l'*oligurie* avec *albuminurie légère*. En l'absence de tout autre signe rénal on peut noter une *anurie* plus ou moins complète et persistante. Le *sédiment* urinaire contient parfois de nombreuses *cellules épithéliales desquamées*, des *hématies*, plus rarement des *cylindres granuleux* ou *hématiques*. Exceptionnellement les fonctions excrétrices sont troubles. Il n'y a généralement pas de signes de rétention chlorurée et l'élimination uréique n'est pas compromise.

Quelques signes généraux évoluent parallèlement : *température* plus ou moins élevée, *malaise général*, *courbature* qui ne persistent pas au-delà de quelques jours.

Parfois cependant les signes sont plus alarmants. Ainsi VAIREL (216) a observé une *néphrite subaiguë, épithéliale à forme chlorurémique*, avec œdème des membres inférieurs, du scrotum et du prépuce. Elle guérit complètement en une vingtaine de jours.

Dans les cas signalés par BOIDE, SIMONIN (22), par CODVELLE, PARAIRE, JACQUIER (48) c'est l'hématurie qui domine la scène clinique. De même P.-L. MARIE (132) a cité 2 cas d'hématuries considérables.

Si le pronostic est en règle générale très favorable, il peut arriver que la rétrocession des signes soit plus lente. L'albuminurie, les hématuries microscopiques peuvent persister assez longtemps. Ainsi 2 des 13 cas cités par M. MEERSSEMAN nécessitèrent la comparution devant une commission de réforme, les signes rénaux n'ayant pas disparu deux mois après la vaccination. Dans une observation de HENRI (96) quatre mois après la vaccination existait encore une faible albuminurie intermittente, et quoique la constante d'Ambard et le taux de l'urée sanguine fussent sensiblement normaux, le sédiment urinaire contenait des cylindres granuleux et l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine était réduite à 30 %.

Dans ce cas les lésions rénales paraissent assez nettes et plus encore dans l'observation de M. FRIBOURG-BLANC (71) où un homme de 21 ans fit après vaccination triple associée une albuminurie massive (60 gr. par litre) avec urémie (0.90 0/00). Le culot de centrifugation des urines

montrait des lymphocytes et des polynucléaires dont certains altérés, des cellules épithéliales, des cylindres épithéliaux, granuleux et hématiques.

Voici une observation inédite qui prouvera également que, s'il ne faut pas exagérer l'importance des accidents rénaux consécutifs à la vaccination, leur rareté ne doit pas faire oublier que leur bénignité habituelle souffre des exceptions.

OBSERVATION (résumée). — F..., âgé de 18 ans et demi, engagé en avril 1941, subit la visite d'incorporation où rien d'anormal n'est signalé. En particulier la recherche d'albumine dans les urines est négative. Pas d'antécédents. Le 15 avril il présente une éruption morbilliforme diagnostiquée rougeole pour laquelle il est admis à l'hôpital. Il en sort avec une semaine de convalescence.

Le 19 mai, après examen d'urine négatif, il reçoit la première injection de vaccin triple associé (1 cc.).

Légère douleur locale sans manifestations générales.

Les jours suivants asthénie, anorexie, sensation de soif intense. Le 4^e jour après l'injection apparaît un œdème volumineux des paupières et de la face qui provoque un examen médical. On constate un œdème des chevilles et des jambes. Le malade est évacué sur l'hôpital de R...

Pollakiurie nocturne.

Le malade élimine par 24 heures de 1.500 à 2.000 grammes d'urines dans lesquelles on trouve des cellules épithéliales, de nombreuses hématies, des cylindres granuleux.

Albuminurie: 3 grammes par litre.

Urée sanguine: 1 gr. 45 0/00.

Évacué le 17 juin sur l'Hôpital Militaire Desgenettes.

Deux mois après vaccination.

— Douleurs lombaires.

— Œdème des jambes.

- Albuminurie : Présence (sang en grande quantité).
- Sédiments : Très nombreuses hématies. Assez nombreux polynucléaires. Quelques cellules rondes et pavimenteuses.
- Rapport de Cottet : 2,89.
- Culture sur Pétragnani : négative.
- Quatre mois après la vaccination :
- Albuminurie : 1 gr. 90 par litre.
- Rapport de Cottet : 1,14.
- Sédiments : Très nombreuses hématies.
 - Leucocytes mononucléaires et surtout polynucléaires non altérés.
 - Pas de cellules du type rénal ou vésical.
 - Pas de cylindres.
- Phénol-sulfone-phtaléine à 75 %.
- Cinq mois après la vaccination :
- Albuminurie : 1 gr. 25 par litre.
- Rapport de Cottet : 2,07.
- Sédiments : Hématies et polynucléaires parfois altérés.
 - Nombreuses petites cellules rondes.
 - Cellules pavimenteuses.
- Phénol-sulfone-phtaléine : 30 %.

La comparution devant une commission de réforme doit être envisagée.

Signalons que ce malade a présenté en juin des douleurs articulaires qui ont rapidement cédé au salicylate. Un frottement péricardique discret à la base n'a pas persisté.

Troubles et accidents du tractus digestif

Nausées. — *Vomissements.* — *Hématémèse.*

Diarrhée. — *Hémorragies intestinales.* — *Douleurs abdominales.* — *Appendicite.*

Il n'est pas rare d'observer après la vaccination des troubles digestifs sans gravité. *Anorexie*, *état saburral* des voies digestives, *nausées*, parfois même *vomissements* sont assez souvent observés. Plus rarement on peut noter des

selles fréquentes et diarrhéiques s'accompagnant de *douleurs abdominales* diffuses, permanentes, intermittentes, ou paroxystiques.

Exceptionnellement des accidents plus graves ont été signalés. P.-L. MARIE (132) cite une *hémorragie gastrique* survenue à l'occasion de la vaccination antityphoparatyphique.

Le sujet âgé de 30 ans, qui présentait déjà des troubles digestifs vagues et passagers eut, une heure environ après l'injection de 1 cc., 5 de T. A. B. une hématomèse, suivie de deux autres, et pendant plusieurs jours la présence de sang fut constatée dans les selles.

Un cas analogue avait été publié par POIREAU et DELPECH (174).

Un homme de 23 ans qui souffrait d'hyperacidité gastrique depuis 5 ou 6 ans, considérée comme due à un ulcus gastrique, éprouva 1 heure après une 4^e injection monovalente des vertiges avec état nauséeux qui se prolongea quelques heures. Il eut plusieurs vomissements bilieux teintés de sang.

MATHIEU et ALIVISATOS (136) constatèrent chez un vacciné des crises gastriques douloureuses avec vomissements qui se répétèrent pendant une vingtaine de jours. L'état du malade s'aggravait et 3 mois plus tard il avait maigri de 22 kilogs. La réaction de Weber était positive dans le liquide vomi. Les auteurs pensèrent à une lésion latente, probablement néoplasique de l'estomac, exacerbée et révélée par l'injection antityphoïdique.

Des *hémorragies intestinales* peuvent survenir à la suite d'une injection vaccinale. Certaines sont assez abondantes.

Un malade de M. ACCOYER et BORON (1) présente après une 2^e injection de vaccin triple associé une réaction fébrile assez intense. Il vomit 2 fois dans la journée ; pendant la nuit suivante il se plaint de coliques et émit 2 selles liquides. Le lendemain il évacua en une dizaine de fois une quantité importante de sang. Pâle, inquiet, légèrement dyspnéique il présentait un tableau clinique alarmant (température 38°.4, pouls 110). Admis à l'hôpital il eut au cours de la nuit 2 selles représentant 150 grammes de sang en caillots noirs. Ces signes rétrocédèrent jusqu'à guérison complète.

M. RAYMOND (183) eut l'occasion d'observer 3 cas analogues après vaccination triple associée. L'un d'eux eut une hémorragie de plus d'un litre de sang rouge.

Ces accidents sont d'une extrême rareté. Nous voulons plus spécialement attirer l'attention sur une complication plus fréquente, et déjà bien connue des médecins militaires : l'*appendicite post-vaccinate*. Il est possible que certaines douleurs abdominales souvent signalées par les vaccinés traduisent une réaction appendiculaire, comme permettent de le supposer quelques cas où le doute n'est pas possible et que nous allons brièvement rappeler.

WALTER (219) sur 871 recrues a observé 2 réactions appendiculaires nettes, nécessitant l'hospitalisation.

RANDOLF (1) en Amérique en a publié 3 cas.

ROUX et QUET (193) ont constaté l'apparition de douleurs appendiculaires chez 6 sujets dans les 48 heures après la vaccination antityphique. Cinq furent opérés d'urgence, et l'appendice fut toujours trouvé le siège de

(1) RANDOLF, Appendic. following vacc. 3 cases (*The Amer. Med. J.*, 1919)

lésions graves : inflammation; gangrène, perforation, abcès, péritonite.

MM. MOREL, CHARLIN, BRISSAUD (155) ont rapporté 3 cas d'appendicite grave, constatés entre 10 et 12 heures après la vaccination dans un régiment qui n'a compté pour toute l'année 1936 que 5 appendicites dont un seul cas suppuré. Dans les 3 cas consécutifs à la vaccination, l'appendice fut trouvé gangrené, purulent ou perforé, de même que dans 2 observations rapportées par MM. MUNARET et BERNES (158).

Voici enfin une *observation inédite* :

C... subit le 15 janvier 1940 une première injection de vaccin triple associé, provoquant une réaction fébrile d'intensité moyenne.

Quinze jours plus tard il est soumis à une seconde injection de 2 cc. de vaccin triple. La réaction plus importante que la première fois (céphalées violentes, température 39°) nécessite l'admission à l'infirmerie.

Ces symptômes persistent plus de 48 heures ; à ce moment apparaissent des douleurs abdominales violentes, diffuses s'accompagnant de nausées.

Le lendemain matin : Trois jours après la vaccination, la température est retombée à 37°2, mais le malade se plaint de céphalées, de troubles vertigineux, est anorexique. Constipation opiniâtre, avec douleurs dans le bas-ventre et faux besoins.

Tous ces signes régressent et le malade reprend ses occupations habituelles.

Mais 6 jours après l'injection, les douleurs abdominales réapparaissent, très vives, localisées surtout dans la fosse iliaque droite. Le malade éprouve des nausées essaye même de se faire vomir et rejette un peu de liquide gastrique.

Hospitalisé, l'examen révèle une douleur aiguë à la palpation de la fosse iliaque droite. Contracture très nette de la paroi abdominale.

L'intervention est décidée d'urgence.

Il s'agit d'une appendicite suppurée.

L'appendice gros, tuméfié, purulent, présente des lésions ulcéro-gangréneuses.

On procéda à des cultures du pus prélevé au niveau de l'appendice 24 heures après l'intervention, dans le but de rechercher en particulier des germes du type *Salmonella*. Mais ceux-ci n'ont pu être isolés.

M. le Professeur SOHIER qui a procédé à cette recherche nous a signalé avoir observé en avril 1940 chez un soldat, à l'occasion d'une vaccination antityphoparatyphique une appendicite, dont les symptômes d'abord masqués par une réaction générale, ont paru nets au 4^e jour, et qui nécessita une intervention révélant l'existence d'un appendice suppuré et perforé. Un examen bactériologique avec culture du pus également effectué, il est vrai sur un prélèvement fait 24 heures après l'intervention, ne permit pas la mise en évidence de *Salmonella*.

Pendant la guerre également, BASSET a signalé une appendicite aiguë ayant nécessité une intervention et dont les premiers symptômes sont apparus 5 heures après une vaccination par le vaccin T. A. B. chauffé.

Troubles hépatiques

Nausées. — Vomissements. — Douleurs hépatiques. — Ictère.

Les réactions hépatiques consécutives à la vaccination sont très mal connues. La raison sans doute en est que l'exploration fonctionnelle du foie n'est, et d'ailleurs ne peut être faite systématiquement chez tous les sujets qui viennent d'être soumis à l'injection vaccinale.

Le *subictère des conjonctives* n'attire pas spécialement l'attention du médecin, et si quelques vaccinés éprouvent une sensation de gêne ou de *douleur* dans la région hépatique, il n'est pas forcé qu'ils la signalent. Ainsi passent inaperçus quelques troubles mineurs.

Les *nausées*, les *vomissements* quelquefois manifestent plus apparemment l'offense hépatique, mais peuvent être tributaires d'une autre cause, s'ils ne s'accompagnent pas de *réten tion pigmentaire* ou d'une légère *hypertrophie du foie*.

M. MEERSSEMAN (142) a pu recueillir une quinzaine de cas et nous nous inspirerons dans cet exposé, de l'étude qu'il en a faite. Les observations qu'il a réunies, sont celles de sujets ayant des antécédents hépato-biliaires plus ou moins nets, au teint cholémique ; 2 avaient présenté dans leur enfance un ictère franc, un autre avait souffert un an avant la vaccination d'une congestion hépatique avec réaction vésiculaire, un autre avait été opéré deux ans auparavant d'un abcès du foie ; tous enfin étaient d'origine « citadine, pouvant avoir recueilli des hérédi-

tés hépatiques déjà lourdes, et ayant pu eux-mêmes souffrir de fautes d'hygiène alimentaire ».

Généralement la *rétenction pigmentaire* est modérée, de l'ordre de 1 à 3 unités Van den Bergh et se traduit par un subictère limité aux conjonctives.

Les urines ne contiennent ni sels ni pigments biliaires.

L'*urobilinurie* physiologique est augmentée.

Le *rapport de Maillard* ne s'écarte guère de la normale.

L'étude de la *galactosurie provoquée* montre parfois dans les deux premiers échantillons une concentration galactosurique augmentée.

Dans un seul cas, M. MEERSSEMAN a observé un *ictère franc* de moyenne intensité avec bilirubinurie, cholalurie et élévation du coefficient de Maillard.

Des manifestations hépatiques, toujours légères, n'ont par ailleurs été signalées que par quelques auteurs qui en font mention au cours d'observations d'autres accidents.

Dans tous les cas l'évolution a été bénigne et courte.

Troubles hématologiques

Hyperleucocytose. — Leucopénie. — Agranulocytose.

Les modifications sanguines, consécutives aux injections de vaccin mixte T. A. B., ont fait l'objet des recherches de TONNEL (244), de COURMONT et DEVIC (52), d'HALLION et MERY (92), de MERY et GIRARD (147), qui ont montré que chez l'homme apparaissait une *hyperleucocytose polynucléaire*, suivie de *leucopénie* avec *prédominance mono-*

nucléaire. SMITH ⁽¹⁾ aux Etats-Unis est arrivé aux mêmes conclusions.

J. COURMONT et ROCHAIX (53) ont recherché les variations leucocytaires qu'entraînait chez les animaux, l'injection sous-cutanée de vaccin antityphique et T. A. B. Ils ont constaté l'apparition constante d'une *hyperleucocytose polynucléaire* en général assez élevée, dépassant parfois le triple du chiffre normal, suivie de *leucopénie*. Mais faisant des numérations rapprochées pendant les premières heures qui suivent l'injection vaccinale ils notèrent une *leucopénie précédant l'hyperleucocytose*. Ce qui s'observe généralement chez l'homme après l'injection intra-veineuse de vaccin (COWIE-CALHOUN, 54).

SEILHAN et QUET (197) plus récemment, ont confirmé ces résultats, notant une hyperleucocytose avec polynucléose souvent importante, atteignant son maximum le 2^e jour, rarement le 3^e, suivie d'une baisse avec tendance à la leucopénie avec mononucléose. Cette tendance paraît constante, mais la leucopénie varie dans son apparition qui se produit le 5^e jour en moyenne, parfois le 7^e et le 8^e. L'hyperleucocytose paraît d'autant plus vive que la réaction vaccinale est plus forte, et d'autant moins longue par contre.

Les accidents hématologiques graves observés après la vaccination sont extrêmement rares. Indépendamment du *purpura hémorragique* signalé à la suite de la vaccination mixte (DARIER) ou de la vaccination antidiphthérique par PAISSEAU et DUCAS, par DEBRÉ, on cite généralement le cas

(1) SMITH, *J. of the Am. Med. Ass.*, 1918, p. 1162.

d'*agranulocytose* mortelle publié par SCHUR (196). Or l'observation de SCHUR, ainsi que celles de GIMPLEGER, de VON DINOLT, de SCHWARZ ⁽¹⁾, n'est pas due à la vaccination antityphique.

Rappelons qu'il s'agissait d'un malade atteint de troubles nerveux, qui fut traité par *vaccinothérapie* et qui subit en trois mois 16 injections intraveineuses de vaccin typhique. Par conséquent ce cas, malgré son intérêt n'entre pas dans le cadre des complications de la vaccination.

Il n'en est pas de même pour l'observation de BROMBERG et MURPHY (31) que nous croyons unique dans la littérature et que nous résumons brièvement à titre documentaire.

Une femme de 50 ans est hospitalisée le 1^{er} juin 1928 pour angine. Très mauvais état général, prostration marquée, forte hyperthermie.

Ses antécédents : Hypothyroïdie. Quelques crises d'angor. Mariée. Trois enfants en bonne santé. B. W. négatif.

Devant entreprendre un voyage en Europe, elle décide de se faire vacciner contre la fièvre typhoïde, et reçoit 0 cc., 5 de T. A. B. le 14 mai. Six heures après : malaise général, température élevée pendant 2 jours.

Le 22 mai seconde injection de 1 cc. de T. A. B.

Malaise, fièvre, prostration 4 heures après.

La fièvre persiste les jours suivants.

Le 26 mai : Légère gingivite avec réaction ganglionnaire sous-maxillaire.

L'examen direct révèle une association fuso-spirochétienne.

Une numération dénombre 5.400 leucocytes.

Malheureusement on ne fait pas de formule.

(1) GIMPLEGER, *Mediz. Klin.*, 1924. — VON DINOLT, *W. Klin. W.*, 1933. — SCHWARZ, *W. Arch. Inn. med.*, 1925.

Cinq jours après ulcération nécrotique autour des molaires supérieures gauches. Œdème de la lnette.

Le 31 mai. Formule :

leucocytes : 4.175.

Lymphocytes : 45 %.

P. basophiles : 3 %.

P. éosinophiles : 2 %.

Grands mono et cellules de transition : 50 %.

On ne peut trouver de polynucléaires neutrophiles.

Le 1^{er} juin : Ulcère nécrotique du voile du palais. Œdème de la lnette.

Meurt le 4 juin, 20 jours après vaccination.

Manifestations neurologiques

Elles sont d'une extrême rareté.

Il faut distinguer les troubles nerveux *périphériques* et les troubles nerveux *d'origine centrale*.

TROUBLES PERIPHERIQUES

Atrophie et paralysie optiques.

Troubles polynévritiques.

Monoplégies.

JUMENTIE, TERRIEN, BOURDIER (27) ont signalé des cas de *paralysie oculaire*.

JUMENTIE (106) a signalé des troubles *polynévritiques* presque exclusivement sensitifs, prédominant aux membres inférieurs présentant le tableau d'un pseudo tabès périphérique, survenus le lendemain d'une seconde vaccination au T. A. B. chez un sujet de 34 ans. De cette observation peuvent être rapprochés deux cas, cités par MM.

BASTOUIL et TURON (14) de *polyradiculonévrite* du plexus brachial gauche, notés l'un le 4^e jour, l'autre le 3^e jour suivant une deuxième injection de vaccin triple associé. L'évolution en fut bénigne et la régression des signes assez rapide ; la réaction de dégénérescence n'ayant jamais été constatée au niveau du territoire parésié.

De même SICARD (201) en 1919 avait publié 5 cas de troubles nerveux périphériques survenus chez des soldats indemnes de toute tare organique ;

Trois d'entre eux avaient présenté, le lendemain de la vaccination au T. A. B., ou 3-4 jours plus tard, une sensation de lourdeur et d'engourdissement du membre supérieur gauche. La parésie, accompagnée de paresthésies diverses avait persisté quelques semaines, sans réaction de dégénérescence, puis avait régressé vers une guérison complète. Les 2 autres avaient présenté les mêmes phénomènes parétiques, avec un léger degré de névrite périphérique mais au niveau des membres inférieurs.

ROBINSON (1) cite un cas de paralysie périphérique consécutif à la vaccination.

LHERMITTE (123) également avait vu survenir brusquement une monoplégie brachiale gauche, s'accompagnant de douleurs vives spontanées, et qui ne guérit que 6 à 7 mois plus tard.

(1) ROBINSON, *Peripheral paralysies following vacc.* (*New Engl. J. Med.*, 1937, p. 831).

TROUBLES NERVEUX D'ORIGINE CENTRALE

Monoplégies. — Hémiparésies et hémiplégies. — Poliomyélite. — Paralysie ascendante aiguë de Landry. — Syringomyélie. — Syndrome lenticulaire du type Wilson. — Manifestations épileptiques. — Chorée. — Manifestations hystériques. — Tétanie.

Syndrome méningé. — Hémorragies méningées. — Méningite cérébro-spinale.

ROUSSY et CORNIL (192) en 1919 publièrent une observation analogue de *monoplégie brachiale*, mais une ataxie marquée, une légère hyperéfectivité tendineuse, un tremblement discret avec mouvement choréiques et attitudes athétosiques des doigts semblent indiquer une *lésion centrale*.

ROUSSY (191) encore cite un cas d'*hémiplégie* droite avec aphasie, et SOUQUES (203) rapporte 2 cas d'*hémiplégie* droite également. NOICA (164) rapporte 3 accidents nerveux à la suite d'injection de vaccin mixte, ce sont 2 cas d'*hémiparésie* et un cas d'*hémiplégie*, que l'auteur considère comme des encéphalites diffuses.

On sait que l'encéphalite a été assez fréquemment signalée (COMBY, 50) (NETTER, 159), après la vaccination jennérienne, mais à notre connaissance aucun cas probant n'en a été publié, après vaccination au T. A. B. ou au vaccin triple associé.

Par contre nous avons trouvé 2 cas de *poliomyélite antérieure*. L'un est dû à MM. ALAJOUANINE, FRIBOURG,

BLANC et GAUTHIER (2), l'autre à MM. MAZEL, MEERSSEMAN, CAMELIN et GUIBERT (141).

Voici le résumé d'un troisième cas dont l'observation commencée par M. de SEZE, et terminée à l'Hôpital militaire Desgenettes, nous paraît assez démonstrative :

L... Paul, sous-lieutenant, 31 ans, subit le 14 novembre 1939 une injection de rappel de 1 cc. de vaccin T. A. B. chauffé qui provoque le jour même une élévation thermique à 38°,8.

Le lendemain, dans la soirée, s'installe au niveau des genoux, une douleur de plus en plus tenace et lancinante qui s'irradie peu à peu vers la face postérieure des cuisses, atteint les fesses et les lombes.

Le 16 le malade éprouve de nombreuses envies d'uriner sans résultat. Les douleurs lombaires s'exacerbent. Aucune position n'est favorable dans le lit et il arrive même un moment où le malade ne peut plus rester couché. Malgré des besoins impérieux le malade n'urine presque pas. Un chirurgien consulté, s'appuyant sur le caractère de ces douleurs, leur irradiation aux aînes, aux parties et aux cuisses, constatant une masse arrondie, douloureuse à la pression, dans la fosse iliaque droite, pense à une rétention pyélique en rapport possible avec un rein ptosé ou même une hydronéphrose. Il n'y a pas d'albumine dans les urines.

Il y a lieu de signaler la présence sur la cuisse droite depuis le 15 au soir d'un érythème mal défini.

Thérapeutique de la douleur : 1 ctgr. de morphine qui fait disparaître définitivement les douleurs lombaires.

Au réveil, 8 heures après, le malade a une émission d'urine de 300 grammes environ qui, analysée, s'est montrée normale.

Le 18 au matin, le malade constate lui-même son impossibilité d'effectuer l'extension de la jambe sur la cuisse gauche. Le soir impossibilité d'élévation du talon au-dessus du plan du lit.

L'abduction et l'adduction de la cuisse disparaissent ensuite. Enfin, le membre inférieur gauche devient complètement inerte.

Abolition des réflexes achilléen et rotulien gauches, et paralysie flasque de tout le membre inférieur gauche sans modifications de la sensibilité objective et subjective.

Il existe des *signes méningés associés* : raideur de la nuque, céphalée, attitude en chien de fusil.

La température oscille entre 38° et 38°,5.

Le 19 le diagnostic de *poliomyélite* est porté et le malade est évacué sur l'hôpital militaire Desgenettes.

Le 20 l'examen révèle :

Raideur de la nuque. Plus de céphalées. Chute de la température. Au niveau du membre inférieur on note une amélioration.

Réflexes toujours abolis, mais leur recherche réveille des contractions musculaires. Le malade peut faire quelques tractions de la rotule.

Les mouvements du pied sont normaux.

Les réflexes cutanés abdominaux gauches sont diminués.

Le crémasterien gauche est normal.

Rétention d'urine.

Le traitement consiste en 3 séries espacées d'un mois de 3 séances de radiothérapie sur la colonne vertébrale.

Vingt séances d'ondes courtes et diathermie.

Traitement galvanique et excitation faradique au niveau du membre paralysé.

Le 22 décembre. Aucune réaction au niveau du membre inférieur gauche aux excitations faradiques et galvaniques.

Le 22 janvier 1940 le malade ressent des crampes au niveau du mollet et de la face postérieure de la cuisse et commence une récupération motrice partielle du membre inférieur gauche.

L'élévation du talon au-dessus du plan du lit est possible, ainsi que l'usage des péroniers latéraux.

Abduction et adduction de la cuisse.

Extension et flexion légère de la jambe sur la cuisse.

Tous ces mouvements se font en position debout.

Le malade signale des troubles vasomoteurs (sensation de froid) et des troubles trophiques sont notés (glossy skin au niveau du pied).

L'état général est satisfaisant, malgré un amaigrissement de 9 kilos en un mois au début de la maladie.

Ce malade a donc présenté les signes d'une *monoplégie poliomyélitique* du membre inférieur gauche.

Paralysie flasque, sans troubles de la sensibilité objective, ayant débuté brutalement après 4 jours d'un état infectieux, accompagné de douleurs dans les membres inférieurs, de lombalgies et de dysurie. Réaction méningée d'intensité moyenne.

Paralysie flasque prédominant à la racine de la cuisse, relativement moins complète aux extrémités.

Ce sujet a présenté sa poliomyélite *en pleine réaction vaccinale par le T. A. B.*

Il est intéressant de noter qu'il s'agit d'un médecin qui, depuis septembre 1939, a fait passer un très grand nombre de visites d'incorporation à des sujets jeunes, dans une région où 2 cas de poliomyélite *avaient été signalés*.

GUILLAIN et BARE (88), LERI et BOIVIN (120) ont signalé 2 cas de *paralysie ascendante aiguë de Landry*, consécutive à une vaccination antityphoïdique. L'un d'eux a été mortel. Les auteurs estiment que l'évolution de l'affection fait penser à une localisation poliomyélitique des lésions. Ces observations, ainsi que celle publiée par GAYLE et BOWEN (1) se rapprochent donc des précédentes.

La *syringomyélie* a été notée par GUILLAIN et ROUQUES (89) puis par LHERMITTE et BEAUJARD (124) comme une complication possible de la vaccination antityphique. Il est à remarquer que ces accidents sont survenus plusieurs années après l'injection mise en cause.

CATHALA et de FONT-REAUUX (36) ont publié en 1935 un *syndrome lenticulaire du type Wilson* et soulevé le rôle

(1) GAYLE et BOWEN, *J. Neur. and Med. Dis.*, 1933, p. 221.

étiologique possible de la vaccination antityphique. Cette observation est à notre connaissance unique dans la littérature.

Moins exceptionnelles sont les manifestations épileptiques : un cas en a été signalé par SOUQUES (203) ; MAIRET (129) a observé chez un vacciné une crise de colère d'allure épileptique et chez 3 autres déjà épileptiques une augmentation notable de la fréquence des crises. Dans une observation de MOLIN de TEYSSIEU, DIRKS, DILLY et JACQUES (cités par M. MEERSSEMAN) la vaccination antityphoparatyphique a déterminé également chez un sujet qui avait subi 6 mois auparavant un traumatisme crânien, une crise jacksonnienne qui s'est produite le lendemain de l'injection.

Un cas de chorée a été signalé par MAIRET (129) ainsi que 2 cas de *manifestations hystériques*. LAIGNEL-LAVASTINE (110) rapporte l'observation analogue d'un sujet qui présentait une paralysie flasque complète du membre supérieur gauche le lendemain de la vaccination. Il avait, 9 ans auparavant, présenté une paralysie identique contractée par suggestion : couchant alors dans le même lit que son père qui était atteint de monoplégie brachiale, il craignait la contamination par la transpiration.

NATOLI ⁽¹⁾ enfin a publié 3 cas de tétanie consécutifs à la vaccination.

Des *signes* méningés ont été parfois observés après la vaccination. SOUQUES (203), de MASSARY (134) ont insisté sur les *céphalées*, la raideur de la nuque qui suivent par-

(1) NATOLI, *Giorn. ital. di mal. esot. e trop.*, 1931, p. 239.

fois l'injection. De MASSARY a trouvé dans le liquide céphalo-rachidien une lymphocytose discrète assez fréquente, même chez les sujets ne présentant pas de signes d'irritation méningée.

MOUSSAUD (156) a publié l'observation d'une *méningite aseptique* après la vaccination. THONÉ (208) attribue à celle-ci l'étiologie probable de 2 *hémorragies méningées*.

Enfin de MASSARY et TOCKMANN (135) ont constaté une rechute de *méningite cérébro-spinale* 4 mois après guérison apparente, chez un sujet qui venait d'être revacciné contre la fièvre typhoïde ; 10 jours après l'injection le malade fut pris de céphalées, de prostration et de vomissements. Un signe de Kernig très net s'installait et la ponction lombaire fournissait un liquide opalescent où le méningocoque fut mis en évidence.

Troubles vago-sympathiques

Il s'agit en général de troubles *vaso-moteurs* sur lesquels LÖEPER (126) a particulièrement attiré l'attention. Ils ne seraient d'après lui, ni fréquents, ni très graves.

Le soir ou le lendemain de l'injection, 10 heures après environ, le sujet vacciné pâlit, sa respiration s'accélère. Le pouls devient petit, même incomptable. Ses mains sont froides, ses ongles sont légèrement violacés, ses lèvres bleuissent.

La tension est très abaissée.

Cet état persiste un ou deux jours. S'il se prolonge on peut observer alors une *cyanose* vraie du nez, des pommettes et des lèvres.

JUMENTIE (106) a signalé un cas où les troubles sympathiques sont très marqués.

Il s'agit d'un sujet de 34 ans, revacciné contre la fièvre typhoïde, et chez qui les précédentes injections n'avaient pas provoqué de réactions particulièrement violentes.

Indépendamment de troubles polynévritiques prédominant aux membres inférieurs, on put observer une *sudation* abondante et continue non influencée par la température extérieure, et localisée exclusivement à la moitié droite du front et à la main gauche.

Il y avait, de plus, un degré marqué d'*exophtalmie* à droite, et la fente palpébrale était plus largement ouverte et la pupille plus dilatée que du côté gauche.

Troubles endocriniens

SOUQUES (203) rapporte le cas d'un sujet de 41 ans dont voici résumée la curieuse observation :

S..., 41 ans, reçoit au début de 1915, 3 injections antityphiques. La 2^e se serait accompagnée de fièvre pendant 3 ou 4 jours. Après la 3^e qui le rendit très souffrant, il constate que la moitié droite de son cou augmente de volume et qu'il ne peut boutonner le col de sa chemise. Pour ce motif il fut dispensé de la 4^e injection.

A partir du mois de mai 1915 il se sent fatigué et au commencement de juin il remarque que ses yeux devenaient saillants et que ses mains tremblaient. A la fin de juin il se fait porter malade et est évacué sur l'hôpital de H... où on diagnostique un goître exophtalmique.

Il s'agit bien de *goître exophtalmique* incontestable : corps thyroïde très augmenté de volume, yeux saillants, poulx de 96 à 108, palpitations, tremblements, diarrhée, amaigrissement considérable.

HARVIER a signalé également, après vaccination, l'apparition d'un goître et nous-mêmes, chez un malade :

T..., âgé de 24 ans, qui avait présenté après injection de 1 cc. de vaccin triple associé des troubles généraux assez intenses, s'étant compliqués environ un mois plus tard de phénomènes parétiques des membres inférieurs, ayant rétro-cédé complètement en 3 mois, nous avons observé une augmentation de volume du corps thyroïde assez importante, s'accompagnant d'un léger degré d'exophtalmie (sans tremblement, ni tachycardie, ni augmentation du métabolisme basal), survenue 3 mois environ après la vaccination.

Nous avons noté ce fait, malgré le délai assez long qui sépare la réaction de cette manifestation, en raison de la susceptibilité particulière de ce sujet au vaccin.

Manifestations cutanées

Herpès. — *Erythème polymorphe.* *Erythrodermies.* — *Erythème noueux.* — *Eczéma.* — *Pityriasis rosé de Gibert.* — *Zona.* — *Urticaire.* — *Psoriasis.* — *Dermatose avec sphacèle.*

L'herpès est la plus fréquente des dermatoses post-vaccinales. Il avait été signalé déjà après la vaccination jennerienne, mais c'est au cours de la guerre 1914-1918 que furent observés les premiers cas d'éclosion herpétique consécutive aux injections de vaccin antityphoïdique.

Les ophtalmologistes avaient attiré l'attention sur cette complication, et les kératites post-vaccinales dont les séquelles étaient parfois graves, avaient fait remarquer la fréquence de l'éruption d'herpès après injection de vaccin.

C'est en général un simple bouquet qui éclôt sur la commissure labiale, le nez ou le menton. Mais dans certains cas il peut s'étendre à la face entière, envahir les

oreilles, le front, le cou. DARIER (53) au cours de la guerre a observé chez de jeunes soldats qui venaient d'être soumis à la vaccination, des éruptions d'*herpès profus* occupant tout le visage, le cou et même dans un cas l'un des membres supérieurs. Très rarement les vésicules peuvent se multiplier au point d'envahir la nuque, le thorax, les membres supérieurs comme dans le cas de MM. FERRABOUC et MOZZICONACCI (65) ou même le corps tout entier à l'exception paradoxale de la face et du cou, comme dans l'observation publiée par MM. BLAN et ROUVIER (20).

L'éruption naît généralement dans les 4 ou 5 jours qui suivent la vaccination, parfois plus tôt, indifféremment après l'une quelconque des injections. Tantôt très rare, l'herpès s'épanouit parfois avec une fréquence véritablement épidémique. M. GOUNELLE (83) a signalé 70 herpès de la face sur 320 recrues vaccinées avec 1 cc., 5 de T. A. B. chauffé, soit un pourcentage proche de 22.

Les autres accidents cutanés qu'on a pu observer après la vaccination simple, mixte ou associée sont loin de présenter pareille fréquence.

MM. SEZARY et GALLERAND ont publié l'observation d'un jeune garçon qui à la suite de chacune des 3 injections d'anatoxine diphtérique, fit une poussée d'*érythème polymorphe papulo-bulbeux*. MERKLEN en 1915 avec ACHPISSE (145) avait observé un *érythème polymorphe maculopapuleux* consécutif à la vaccination antityphique.

L'association des deux antigènes pouvait donc provoquer des éruptions analogues. ANDRIEU (6) après vaccin associé (2 cc.) vit apparaître chez un soldat de 21 ans une *éruption scarlatiforme* qui couvrit les cuisses, l'abdo-

men, la poitrine et les membres supérieurs, persistant pendant une dizaine de jours. MOREL et GRUPER (154) ont publié l'observation d'un *érythème scarlatiniforme* semblable. Dans le cas cité par MM. BOLZINGER et VILLEQUEZ (25) il s'agit d'une éruption prurigineuse, *érythémateuse confluyente* sur tout le tronc et limitée au niveau des membres par des éléments isolés morbilliformes. Cette érythrodermie, survenue 2 jours après une injection de rappel de T. A. B. chauffé, persista 3 semaines.

Par ailleurs, MM. SARRAT, CAMPAIGNOLLE et VALATX (194) ont constaté l'apparition d'un *érythème noueux* chez 3 jeunes soldats indemnes de tout antécédent tuberculeux avec radioscopie négative. MM. SEILHAN, SÉRRE et FASSIO (98) ont publié 3 observations analogues, l'une après injection de rappel de vaccin T. A. B., les 2 autres après 1^{re} et 2^e injection de vaccin triple associé. Quelques jours après la vaccination chez ces sujets ne présentant aucun signe de tuberculose pulmonaire, s'est développé un érythème noueux typique ayant évolué en une vingtaine de jours et qui positiva ou accentua la cuti-réaction à la tuberculine.

MM. FERRABOUC et MOZZICONACCI (65) ont vu chez un soldat de 21 ans après chaque injection de vaccin triple apparaître un eczéma. Ils ont attiré l'attention sur l'extrême rareté de cette dermatose, quoiqu'elle ait été signalée après la vaccination jennérienne. Tout récemment MM. MOREL et GRUPPER (154) en ont signalé un nouveau cas, ainsi qu'un *pityriasis rosé de Gibert*.

Le *zona* (GOUNELLE, 84), l'*urticaire* ont été rarement signalés, PERRIN et HUWART (174), FERRABOUC, PARAIRE,

PELLERAT (66) ainsi que le *psoriasis* (FERRABOUC, CURVEILLE, MOZZICONACCI, 63). BLANC (21) dans sa thèse en 1907 avait relaté 4 cas de *psoriasis* réveillé par la vaccination jennérienne, CHEVALIER avait publié un cas de *psoriasis* après vaccination anti-diphtérique. Ce cas après vaccin triple est d'autant plus démonstratif que chaque injection provoqua une poussée nouvelle.

Enfin en 1934, TERRIEN (206) a publié tardivement un cas de dermatose post-vaccinale observé en 1918.

Il s'agit d'un homme de 28 ans qui le lendemain de la 3^e injection de vaccin mixte, présenta « au niveau du lobule du nez et sur le quart supérieur des deux oreilles une teinte violette, lie de vin, à contours extrêmement nets, comme à l'emporte-pièce. En particulier au niveau du nez le malade donne l'impression de s'être trempé le bout du nez dans l'encre. En même temps les parties atteintes sont absolument froides, insensibles au toucher et à la piqure, mais spontanément très douloureuses.

« Ces lésions se nécrosèrent et 20 jours après environ étaient éliminées. La perte de substance était relativement appréciable. »

TERRIEN a comparé ces lésions à celles qu'on observe dans certains cas de *rouget du porc*.

Manifestations oculaires

Herpès. — Iridocyclite. — Glaucome. — Hémorragie rélinienne. — Paralysie du VI et atrophie optique.

Pour la première fois, MORAX, dans un article paru en 1916 dans les *Annales d'Oculistique*, soulève la question des accidents oculaires après la vaccination antityphique

et envisage les contre-indications posées par l'examen préalable de l'œil et de ses annexes.

DE LAPERSONNE (59), GINESTOUS (78), ROUSSEAU (189) en France, VISUA (1) en Espagne, CALHOUN (2) aux Etats-Unis, PANCHECO LUNA et FERNANDEZ (3) à La Havane étudièrent ces complications, heureusement très rares, mais dont les séquelles n'étaient pas toujours sans gravité.

MORAX (153) en 1916 publie 2 cas d'*herpès cornéen* et GLOAGEN (79) l'année suivante enrichit la littérature de 3 nouvelles observations. BUSSY (32) en 1919 rapporte 3 nouveaux cas, seuls constatés sur 22.000 vaccinés et cette proportion souligne l'extrême rareté de cette complication oculaire. Par la suite LE ROUX (121), AUBINEAU (11) devaient signaler d'autres cas consécutifs à l'injection de vaccin mixte.

L'éruption cornéenne est unilatérale le plus souvent précédée ou accompagnée d'*herpès naso-labial*, et son apparition brutale survient 12 à 48 heures après une réaction générale toujours très vive. Cette kératite nécessite un traitement de 15 à 60 jours et dans la majorité des cas elle entraîne une diminution permanente de la vision par persistance d'un *néphélion*.

Les autres manifestations pathologiques post-vaccinales ayant pour siège le globe oculaire sont encore plus exceptionnelles que l'*herpès cornéen*.

(1) VISUA, *Rev. espan. de med. y cirurg.*, Barcelone, 1920, p. 423.

(2) CALHOUN, *Opht. Rec.*, Chicago, 1917, p. 553.

(3) P. LUNA, *Rev. cub. de oftal.*, Habana, 1919, p. 609. — FERNANDEZ, *Rev. cub. de oftal.*, Habana, 1919, p. 592.

MORAX a cité un cas d'hémorragie rétinienne qui lui paraît sous la dépendance de la vaccination que BOURDIEN (27) accuse d'avoir provoqué chez un sujet dont il précise d'ailleurs les antécédents syphilitiques, une paralysie de la VI^e paire avec *atrophie optique*. Ces cas sont isolés dans toute la littérature, et même si la relation de cause à effet pouvait être affirmée, ils ne retiendraient notre attention qu'à titre de curiosité.

De même l'*iridocyclite* a été observée, quoiqu'en demeurant dans le cadre des accidents tout à fait exceptionnels. PRELAT (175) en 1917 a signalé un cas d'iridocyclite bilatérale, survenu 3 jours après la 2^e injection de vaccin T. A. B. chez un sujet syphilitique. DE LAPPERSONNE (59) également a noté des réveils d'iridocyclite ancienne, dont la poussée nouvelle au moment d'une réaction vaccinale intense, a provoqué l'apparition d'un *glaucome* secondaire.

Ainsi en exceptant la kératite herpétique, qui est la conséquence de l'extension au globe oculaire d'une éruption de la face, GINESTOUS a pu conclure « qu'en dehors des lésions oculaires qui sont elles-mêmes l'expression ou la complication d'une maladie constitutionnelle (albuminurie, diabète, syphilis) il n'existe pas de contre-indication de la vaccination antityphoïdique ».

Manifestations génitales

En 1919, SATRE (195) a publié quelques observations de complications génitales survenues chez des vaccinés contre la fièvre typhoïde.

Nous n'avons pu retrouver de cas analogues dans la

littérature médicale, aussi bien française qu'étrangère ; c'est dire la rareté exceptionnelle de telles manifestations car il est difficile d'admettre qu'elles sont ensuite passées inaperçues, ou que les premières seules furent publiées parce que la méthode de la vaccination était à ses débuts et méritait une étude approfondie de ses inconvénients et de son innocuité.

C'est uniquement chez l'homme où la vaccination est surtout pratiquée, et où les inflammations de l'appareil génital sont plus évidentes et d'un diagnostic plus simple que chez la femme que ces réactions particulières ont été observées.

SATRE leur accorde une fréquence étonnante de près de 1 p. 1000, les retrouvant 28 fois chez 29.000 vaccinés.

Le signe révélateur est la *douleur*, plus ou moins vive, qui survient dans les heures qui suivent l'injection de vaccin. Elle siège au niveau des testicules, s'irradiant parfois dans l'aîne, ou suit le cordon dans le canal inguinal pour sourdre dans la région abdominale basse. La pression du testicule ou du cordon l'exagère. Elle est le plus souvent unilatérale comme l'inflammation qui la crée. C'est tantôt le testicule qui augmente de volume, sans que la vaginale soit offensée, tantôt l'épididyme qui se gonfle jusqu'à doubler de volume, tantôt le cordon qui s'épaissit. Ces « phénomènes congestifs fluxionnaires » ont une durée qui n'excède pas un jour ou deux et régissent sans laisser de traces. Ils ne sont pas sous la dépendance d'antécédents vénériens et frappent sans prédilection les anciens blennorragiques ou les sujets sains.

Notons que SATRE est le seul à avoir signalé des inci-

dents de ce genre, ce qui, étant donné le nombre des vaccinations pratiquées, laisse planer un doute sur la valeur des observations faites par cet auteur.

Manifestations articulaires

Quelquefois la vaccination peut être suivie de douleurs plus ou moins intenses et fugaces, siégeant au niveau des grosses articulations telles que l'épaule, le coude ou le genou, et qui contribuent à grossir le cortège symptomatique des réactions générales intenses. Elles disparaissent en même temps que la fièvre, l'asthénie, la courbature.

Il est rare qu'elles prennent le pas sur ces signes au point qu'on puisse parler de réaction vaccinale à localisation articulaire, comme dans le cas rapporté par M. VAIREL (216).

Un homme de 21 ans, sans aucun antécédent pathologique immédiat ou éloigné, ressentit 2 jours après l'injection de 2 cc. de vaccin triple associé, des douleurs dans le genou droit. L'examen clinique fut négatif. Température normale.

Le lendemain les deux genoux étaient douloureux, le droit était globuleux avec disparition des méplats, léger choc rotulien, limitation de l'extension et de la flexion. A gauche simple effacement des méplats. Température 38°,8.

Du salicylate de soude était administré *per os* à dose de 8 grammes par jour.

Le lendemain la température était à 39°,2, les genoux étaient chauds, globuleux. Non douloureux spontanément, ils le devenaient au moindre mouvement.

En une dizaine de jours, ces signes disparurent, sous l'influence du salicylate peut-être.

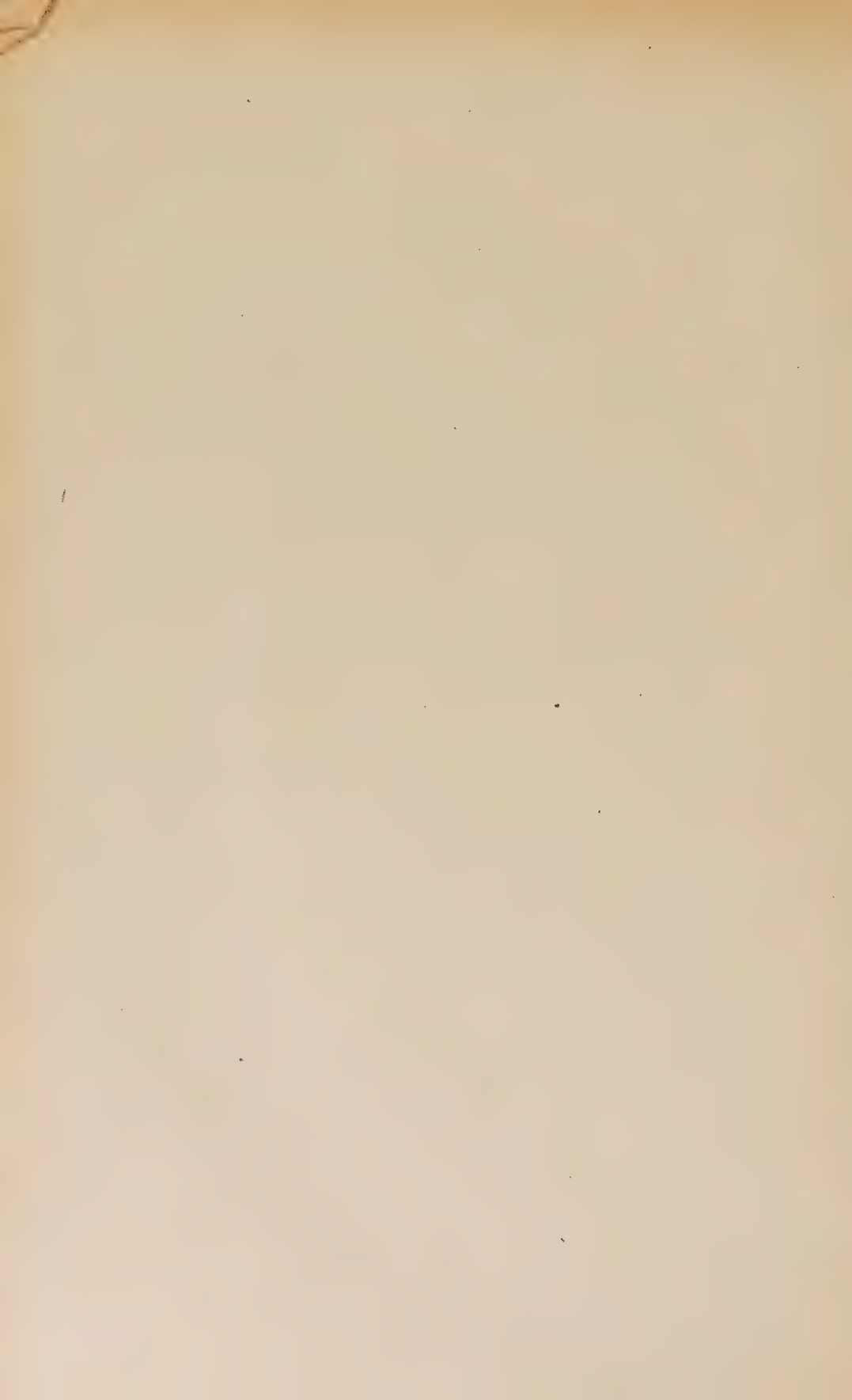
Les autres articulations ne présentèrent aucune atteinte et le cœur ne parut pas offensé.

Troubles cardiaques

Peut-être pourrait-on incriminer la vaccination de provoquer indirectement des troubles cardiaques, si des accidents articulaires du genre de celui que nous venons de décrire se rencontraient fréquemment. Encore faudrait-il prouver leur nature infectieuse.

Il est curieux de noter toutefois qu'aux Etats-Unis en 1922, le vaccin antitypho-paratyphique a été accusé de créer des lésions cardiaques, au point que tous, ou presque tous les troubles cardiaques organiques ou fonctionnels, survenus chez les soldats (et leur donnant droit à pension) lui ont été attribués par ses détracteurs sans qu'ils en apportent de preuves dignes d'être retenues.

Après enquête, la vaccination contre la fièvre typhoïde a d'ailleurs été reconnue non coupable (100).



CHAPITRE IV

TROUBLES PSYCHIQUES CONSECUTIFS A LA VACCINATION

Confusion mentale. — Manie. Mélancolie. — Démence précoce. — Syndrome délirant hallucinatoire. — Simulation.

Des troubles mentaux plus ou moins accentués, plus ou moins transitoires ont été observés après injection vaccinale.

LAIGNEL-LAVASTINE (110) a noté un accès de confusion mentale après une première vaccination, qui dura 4 jours puis fit place à une amnésie complète. Plus récemment PERRENS (172) a relaté l'observation analogue d'un soldat vacciné contre la variole et la typhoïde qui présenta une forme grave de confusion aiguë. Trois ans après existait encore une grosse amnésie lacunaire.

MAIRET (129) rend compte d'un accès de *dépression mélancolique* et de 2 cas de *folie circulaire*.

R. BENON (46) a vu se développer chez un sujet présentant des prédispositions héréditaires nettes (mère atteinte d'aliénation mentale) un état semblable de *psychose maniaque dépressive*.

CHARPENTIER (44) attribue à la vaccination antityphique l'apparition d'une *démence précoce* chez un sujet qui

avait reçu un mois auparavant une première injection de vaccin T. A. B.

TRILLOT (213) en 1937 a signalé un *syndrome délirant hallucinatoire aigu* avec confusion mentale, fièvre, survenu un mois après vaccination antityphique et jennérienne et qui s'est terminé par la mort.

Enfin LAIGNEL-LAVASTINE (110) cite le cas d'un jeune soldat qui prétendait ressentir des douleurs intolérables après chaque vaccination, et qui d'une façon évidente était un simulateur.

Pareils cas se multiplieraient aisément si le médecin vaccinateur se laissait tromper.

CHAPITRE V

VACCINATION ET SYPHILIS

M. DUFOUT (62) a observé après vaccination mixte par le T. A. B. l'éveil d'une réaction de Wassermann-Bordet.

CONRADI et SKLARK ont noté pareil phénomène après vaccination antityphique.

Ce ne serait pas en réalité la réaction de B. W. qui serait réveillée, mais la maladie elle-même.

PERRIN et HUWART (171) ont vu, chez un jeune soldat bien portant, mais hérédosyphilitique, apparaître dans les 24 heures après une 2^e injection de vaccin T. A. B. une kératite de l'œil gauche, suivie trois mois après d'une kératite de l'œil droit avec réveil de syphilis, tel qu'au bout de 2 ans de traitement, les lésions oculaires n'étaient pas encore complètement guéries.

La réaction de Bordet-Wassermann positive au moment où la kératite est apparue, est devenue très positive la semaine suivante et était encore très positive 2 ans plus tard malgré le traitement.

Certains accidents dont nous avons rapporté les observations précédemment, selon la localisation des lésions, ont été également attribuées à un réveil de syphilis ; iridocyclite par exemple ou le cas de paralysie oculaire cité par BORDIER, ou encore une hémiparésie du facial gauche signalée par LAIGNEL-LAVASTINE.

CHAPITRE VI

VACCINATION ET TUBERCULOSE

CHANTEMESSE (42), VINCENT (218) considéraient la tuberculose pulmonaire ou à lésions chirurgicales localisées, comme une contre-indication formelle à la vaccination antityphoïdique.

De même WRIGHT écrivait : « La tuberculose ouverte avec emphysème pulmonaire représente la vraie contre-indication permanente, avec la dilatation cardiaque, les lésions aortiques non compensées, le diabète et les néphrites chroniques. »

MERY affirmait que la vaccination provoquait chez les tuberculeux une poussée nouvelle. Et des cas démonstratifs étaient publiés qui confirmaient ces assertions.

LEPEL-COINET (117) a publié l'observation d'un réveil de *tuberculose ganglionnaire* à la suite de la vaccination antityphoïdique :

Chez un homme de 27 ans qui avait présenté à l'âge de 12 ans des adénites bacillaires multiples et suppurées qui avaient guéri en 8 mois, le lendemain de la 2^e injection de vaccin monovalent, la température s'éleva à 40° en même temps que le ganglion de la région parotidienne droite augmentait de volume. La 3^e injection en provoquait la suppuration.

FIESSINGER (67) a constaté une *méningite tuberculeuse* après vaccination. BOURGES (28) cite le cas d'une *flambée granulique* chez un sujet entaché de tuberculose. GUI-NON (90) a observé des hémoptysies « « formidables » » après vaccination avec poussées de broncho-pneumonie tuberculeuse.

On pourrait multiplier ces observations qui ont montré la nécessité de l'abstention chez les tuberculeux.

Cependant il n'a jamais été signalé d'hémoptysies après vaccination dans l'armée, or il est possible étant donné le grand nombre de sujets soumis aux injections préventives, que certains aient été entachés de tuberculose discrète, passée inaperçue malgré la radioscopie systématique. Rappelons à ce sujet, sans prendre position, les observations d'érythème noueux signalés par SEILHAN et par SARRAT.

Seule la tuberculose évolutive présente une contre-indication formelle. MM. NOVE-JOSSERAND, THEVENON et AMIC (165) soumettant des enfants tuberculeux à la vaccination antityphoïdique ont démontré son innocuité lorsque les lésions n'étaient ni évolutives ni sub-évolutives.

Utilisant il est vrai le lipo-vaccin qui est particulièrement bien supporté et l'anatoxine diphtérique chez 48 enfants, dont 10 bacillifères, ils n'ont observé que 12 pertes de poids, d'ailleurs compensées ultérieurement et 1 perte de poids qui s'est maintenue en plateau.

Deux fois ils ont dû interrompre la vaccination, à cause d'une réaction à 39° avec douleurs lombaires et oligurie, à cause d'une réaction à 39° avec mauvais état général et signes évolutifs qui se sont stabilisés assez rapidement.

« La vaccination antityphoïdique, concluent-ils, peut être pratiquée dans certaines circonstances chez les enfants pré-tuberculeux ou même tuberculeux à condition que leurs lésions ne soient ni évolutives ni sub-évolutives. Pourvu qu'elles soient faites avec quelques précautions, ces vaccinations ne paraissent pas déterminer de poussées évolutives. »

Ainsi rassemblés, les accidents qui ont été observés après la vaccination, paraissent d'une extrême variété. Il est important de rappeler que leur fréquence n'est qu'apparente car cette vue d'ensemble parcourt près d'un demi-siècle pendant lequel ont été pratiqués des millions de vaccinations.

Sauf les réactions banales, dont la bénignité est la règle, les observations que nous avons réunies sont exceptionnelles. En ce qui concerne plus particulièrement les accidents les plus impressionnants, c'est-à-dire les cas mortels, pour autant que l'on puisse établir un pourcentage, il semble que leur fréquence soit de l'ordre de 1 pour 150.000. Il convient de remarquer à ce propos que cette proportion, qui reste faible, n'a été observée qu'au cours des guerres, alors que les sujets étaient vaccinés dans des conditions souvent difficiles et différant de celles de la pratique courante.

Enfin il n'est pas sans intérêt de comparer, ainsi que cela a pu être fait, le taux des accidents mortels observés après la vaccination, à celui qu'on constate à propos des injections de sérum prophylactique, tétanique en particulier (1 pour 100.000 d'après MARTIN). Ces accidents, pour regrettables qu'ils soient, ne font jamais différer dans la pratique une injection de sérum, faite par exemple pour prévenir une toxi-infection tétanique hypothétique. Or la vaccination se propose de protéger contre des affections souvent mortelles, et dont la fréquence en nos pays est très élevée.

Le risque à courir, quand il s'agit de protéger des collectivités dans lesquelles au cours des guerres les infec-

tions typhoïdes ont pu faire des ravages, ne saurait donc faire écarter l'emploi de la vaccination, pas plus que la mortalité due à la séroprophylaxie antitétanique n'a limité l'usage du sérum.

Quant aux accidents qui, sans entraîner la mort, revêtent cependant un caractère d'impressionnante gravité, leur fréquence est également dérisoire.

La première réflexion provoquée par leur rareté est même qu'il peut s'agir de *coïncidences*, puisque certains n'ont jamais été signalés qu'une seule fois dans toute la littérature. Une réserve un peu sceptique s'impose pour l'étude de manifestations observées après la vaccination, parfois même après un temps assez long et où la relation de cause à effet n'est forcément que présomption.

Quand la vaccination est mise en cause, il est aussi difficile de la disculper que d'étayer solidement son accusation. Il nous paraît intéressant de signaler cependant l'observation suivante, citée par M. THEOBALT (207) qui met en évidence le jeu des coïncidences.

Un jeune soldat, incorporé en octobre 1937 est convoqué le 13 décembre 1937 pour subir la 2^e injection de vaccin triple associé.

À 8 heures du matin, à la visite, il ne signale rien d'anormal.

La vaccination est reportée à 15 heures.

À ce moment ses urines sont analysées et sont normales.

Mais sa température est de 40°7.

Interrogé, le malade se plaint d'une douleur vague de l'épaule gauche apparue depuis le matin.

Le lendemain seulement se précisèrent des signes stéthocoustiques à gauche. La température resta 7 jours en plateau vers 40° tandis qu'évolue une pleuro-pneumonie à pneumocoques.

« Cette observation ⁽¹⁾, privilégiée sans doute, montre qu'une infection grave peut débiter parfois chez certains sujets à réactions subjectives atténuées, sans éveiller leur attention, et malgré une visite médicale de triage ils peuvent arriver jusqu'au vaccinateur sans rien signaler d'anormal. »

Il n'est pas douteux que cette pneumonie n'eût été attribuée à la vaccination si elle n'avait pas été retardée, ou si la thermométrie ne l'avait bien à propos contre-indiquée.

Ainsi le hasard a permis que la vaccination ne fût pas accusée d'un nouveau méfait, et que l'énumération que nous avons faite ne fût pas encore alourdie d'un paragraphe sur les accidents pulmonaires, mais on conçoit qu'elle comporte, sans doute, pareilles « coïncidences » dont l'élimination est pratiquement impossible.

Si cette élimination reposait sur des preuves certaines, si même on pouvait l'étendre à la plupart des manifestations pathologiques post-vaccinales dont la rareté prête au doute, le tableau général n'en demeurerait guère moins varié.

Accidents locaux et généraux, accidents rénaux, hépatiques, cutanés ou nerveux, leur aspect est infiniment changeant.

Si leurs rapports dans le temps avec la vaccination, les circonstances qui contribuent à leur apparition, leur rela-

(1) On peut rapprocher de cette observation les cas de mort subite pré-opératoire, rapportés par Ch. BRISARD dans les *Annales de Médecine Légale* (1939, p. 1.057) et qui mettent également en évidence le rôle des coïncidences.

tive fréquence permettent de suspecter une relation de cause à effet entre l'injection de vaccin et leur existence, il nous paraît que toutes ces manifestations doivent être cependant distinguées en deux grandes catégories.

Les *réactions vaccinales* proprement dites, et les *complications vaccinales*.

Dès l'injection de vaccin, l'organisme élabore un processus de défense contre l'intrusion antigénique, qui aboutira à la formation d'anticorps spécifiques. Si son effort dépasse le but projeté, les phénomènes d'inflammation locale discrète et de légère hyperthermie vont s'exagérer et constituent les « *réactions vaccinales* ».

« Les mots sont des poches où l'on met ce que l'on veut. » En fait il y a toujours réaction après injection vaccinale, mais nous réserverons cette appellation aux manifestations s'accompagnant d'une élévation de température dépassant le degré conventionnel de 38.

La température nous semble le meilleur critère pour établir théoriquement la limite inférieure des réactions vaccinales, même locales, car toute douleur vive au point d'inoculation, correspondant à des phénomènes inflammatoires, détermine évidemment une hyperthermie plus ou moins nette.

L'asthénie, l'état de moindre résistance qui résultent du travail de l'organisme, particulièrement lorsque son effort est exagéré, préparent le terrain à l'invasion pathologique.

Les manifestations morbides qui peuvent alors apparaître doivent être considérées non plus comme des réac-

tions vaccinales, mais comme les *complications de* celles-ci.

Certains accidents d'une manière évidente trouvent leur place dans l'un de ces deux groupes distincts. Ainsi les accidents locaux ou généraux relèvent de la réaction de l'organisme à l'injection vaccinale. Il n'en faut excepter que l'abcès septique, dû à une faute de technique et qui d'une façon non moins évidente fait partie des complications ; le germe pathogène apporté par l'aiguille, se développe d'autant mieux que le terrain débilité se défend plus mal.

De même l'apparition d'une maladie due à un microbe ou à un virus, une appendicite suppurée par exemple, une éclosion herpétique, une poliomyélite ont leur place certaine dans le cadre des complications.

Mais le problème est beaucoup plus ardu lorsqu'il s'agit de classer des accidents dont le mécanisme d'apparition est obscur, comme certaines manifestations hépatiques, rénales ou nerveuses. La solution sans qu'il soit d'ailleurs possible d'y trouver toujours une réponse certaine n'en peut être fournie que par l'étude de leur pathogénie.

Pathogénie
des manifestations pathologiques
post-vaccinales

Cette étude pathogénique n'a pas fait l'objet de travaux particuliers, mais poursuivant des recherches sur divers phénomènes biologiques, de nombreux auteurs ont envisagé la possibilité d'expliquer par eux, le mécanisme intime qui régit l'apparition des manifestations post-vaccinales.

CHAPITRE PREMIER

THEORIES PROPOSEES

Les théories qui ont été proposées tiennent généralement compte du rôle joué par le vaccin inoculé et de l'influence du terrain soumis à l'injection. Les unes attribuent à ces deux facteurs une égale importance, les autres accordent une part prépondérante, soit au vaccin, soit au terrain.

Cette distinction nous permet d'exposer plus clairement les hypothèses pathogéniques qui ont été émises. Nous étudierons donc successivement :

- Le rôle exclusif du vaccin.
- Le rôle exclusif du terrain.
- Les rôles conjoints du vaccin et du terrain tels qu'ils ont été envisagés dans le déterminisme des accidents consécutifs à la vaccination.

A. Rôle exclusif du vaccin

Le vaccin injecté peut agir par ses *toxines* ou par ses *protéines*. Dans le premier cas il réalise une intoxication spécifique, dans le second cas il provoque un choc protéinique banal.

INTOXICATION SPECIFIQUE

Les réactions banales, les plus habituelles, « d'observation courante », sont d'après WIDAL, de nature spécifique. Les toxines (ou mieux les endotoxines) que le vaccin, et que le chauffage n'a pas détruites, provoquent « un fragment de fièvre typhoïde qui dure ce que dure leur résorption », et qui se traduit cliniquement par l'ascension thermique, la céphalée nocturne, la courbature et l'anorexie. Toutes les réactions vaccinales dépendent de cette « intoxication », à l'exception de rares manifestations provoquées par l'effraction protéinique.

LOEPER (126) n'attribue pas à la toxine typhique la totalité des accidents observés après injection de vaccin, mais il pense que les plus fréquents sont dûs à l'affinité de cette toxine pour la cortico-surrénale, et appuie son hypothèse de trois preuves : clinique, thérapeutique, anatomo-pathologique.

Il a recherché les signes d'insuffisance surrénale chez les vaccinés et sur 30 d'entre eux a trouvé 26 fois un abaissement du tonus vasculaire, non le soir même de l'injection vaccinale, mais le lendemain, avec parfois des troubles circulatoires, de la cyanose ou même tendance au collapsus vasculaire.

L'adrénaline supprime ces symptômes.

Enfin l'injection de quelques gouttes de T. A. B. provoque chez le cobaye, une congestion surrénalienne et même des hémorragies macroscopiques.

Sans conclure que le vaccin peut produire les mêmes lésions chez l'homme, car la surrénale du cobaye est extrêmement sensible, il admet que la plupart des accidents de la vaccination sont probablement d'origine capsulaire.

CHOC PROTEINIQUE

Dans leur remarquable étude « sur certains phénomènes de choc », WIDAL et ses collaborateurs (221) ont admis que quelques-unes des manifestations observées après la vaccination relevaient de l'introduction dans l'organisme des *protéines hétérogènes*, constitutives des bacilles typhiques ou paratyphiques.

A l'opposé des pathogénies précédentes, qui considèrent que le vaccin agit spécifiquement par ses toxines, cette théorie nouvelle accuse le *choc albuminoïque banal*. Il s'agit en ce cas d'un « processus brutal, paraissant résulter de l'agrégation et de la désagrégation de complexes colloïdaux. Ce n'est là que question d'équilibre entre ces substances, et l'équilibre peut être aussi rapidement rétabli qu'il a été rompu. Ainsi s'explique que les troubles provoqués puissent disparaître sans laisser ces séquelles, souvent observées à la suite des intoxications qui, elles, relèvent de détériorations moléculaires dont la réparation exige une durée plus ou moins longue.

«.... Cette réaction de choc albuminoïdique banal, résulte de la pénétration dans l'économie des protéines hétérogènes représentées par les corps bacillaires eux-mêmes. C'est elle qui constitue le choc vaccinal qui survient peu de temps après l'injection et que caractérisent la dyspnée, la tendance aux lipothymies, la cyanose, l'anurie, l'herpès, tous symptômes qui peuvent exister isolés ou associés.»

Pour résumer donc la théorie de WIDAL (222) les accidents vaccinaux dépendent de deux facteurs, l'un spécifique est une intoxication, une typhoïde à minima, l'autre banal est un choc protéinique. Le premier est fréquent, le second très rare, mais tous deux sont intimement liés à la nature du vaccin, sans intervention d'une prédisposition de l'organisme.

B. Rôle exclusif du terrain

Parfois au contraire, le terrain est considéré comme l'élément essentiel dans la pathogénie des accidents vaccinaux. Il ne saurait être question évidemment d'éliminer tout à fait le vaccin, puisque ces manifestations et leur apparition dépend de la vaccination. Mais celle-ci ne joue qu'un rôle absolument accessoire, et d'autres facteurs, le froid, une infection par exemple auraient pu déclencher les mêmes troubles qui sont en rapport direct avec une prédisposition de l'organisme.

Ainsi ne pourraient s'expliquer toutes les réactions ou complications vaccinales et cette théorie concerne surtout celles que nous avons rassemblées sous l'appellation de

manifestations organiques. Les troubles se localiseraient à un organe préalablement fragilisé par une atteinte antérieure.

Ces *méiopragies viscérales* sensibilant localement l'organisme à une atteinte ultérieure, vaccinale en particulier, seraient apparentes ou inapparentes. Une atteinte rénale dans l'anamnèse, se manifestant par une albuminurie persistante, même discrète, fournit l'exemple d'une de ces fragilités tissulaires apparentes, qui peuvent expliquer une néphrite possible post-vaccinale et contre-indiquent donc en principe toute injection préventive. De même un ictère passé, a pu signaler une offense hépatique qui se réveillera à l'occasion de la vaccination.

Par contre certaines néphrites, des troubles hépatiques peuvent apparaître dans les jours qui suivent l'injection, sans qu'aucun signe clinique ou de laboratoire ait pu les faire redouter. Il s'agirait dans ces cas de *méiopragies viscérales inapparentes*.

Ainsi, apparentes ou inapparentes le plus souvent, les *méiopragies viscérales* affirmeraient le rôle prépondérant du terrain dans la pathogénie de certaines manifestations post-vaccinales.

C. Rôles conjoints du vaccin et du terrain

INTOLERANCE

« Le terrain est tout » a dit TZANCK (214) à propos des phénomènes biologiques qu'il comprend dans le terme général d'*intolérance*. Dans cette théorie nouvelle qui peut

expliquer nombre d'accidents post-vaccinaux selon son auteur, le vaccin a néanmoins l'importance qui revient à tout « réactogène ».

Peuvent être réactogènes la presque universalité des agents, mais à l'égard d'un terrain susceptible, seul un ou quelques réactogènes peuvent aboutir à la réaction. Ainsi le vaccin joue-t-il un rôle au moins égal en importance à celui qui est dévolu au terrain. Ce terrain soumis à l'action de l'agent réactogène manifestera son intolérance, mais « ce processus essentiellement défensif, peut dépasser son but et donner des accidents ».

Les accidents de l'intolérance sont de deux ordres :

Les manifestations humorales intéressent les automatismes généraux de l'organisme, d'où leur retentissement sur tous les organes, sur la vie végétative, et la traduction clinique par la fièvre, le frisson, le collapsus, l'inhibition des processus d'assimilation, l'état saburral, d'où également l'évolution par crises, retentissant de façon très profonde, mais aussi très momentanée sur l'organisme.

Les manifestations tissulaires, au contraire, intéressent surtout un organe donné, peau, foie, rein, poumon, cerveau. Elles se traduisent par une série de signes appartenant à la symptomatologie propre à l'organe lésé. »

Ces accidents, selon qu'ils sont locaux ou généraux, évoluent après une phase d'incubation ou par crise et disparaissent sans laisser de traces.

SENSIBILISATION DE L'ORGANISME

La réaction de l'organisme sensibilisé qui répond intensément à une injection déchaînante n'est pas différente de l'intolérance.

Si nous exposons l'intolérance et la sensibilisation de l'organisme successivement, pour marquer une distinction conventionnelle entre ces deux phénomènes, dont l'un n'est qu'une variante de l'autre plus général, c'est que nous voulons restreindre le sens du terme « intolérance ».

TZANCK a défini l'intolérance comme un processus biologique réactionnel, en présence d'un facteur (réactogène). Cette intolérance peut être *innée* ou *acquise*.

Acquise, c'est l'*anaphylaxie* qui dépend de la sensibilisation préalable de l'organisme

Innée, c'est l'*idiosyncrasie*. C'est ce sens restreint que nous réservons dans cet exposé aux phénomènes d'intolérance.

Il reste donc à expliquer l'intervention du terrain sensibilisé dans la pathogénie des réactions vaccinales.

Dans ce cas le choc vaccinal n'est plus un choc protéinique banal ; mais un *choc anaphylactique*. (Notons en passant que le choc albuminoïdique n'est aussi qu'une réaction d'intolérance, dans le sens que TZANCK accorde à ce mot). Dans le choc protéinique la sensibilisation de l'organisme n'est pas nécessaire, dans le choc anaphylactique elle est indispensable. Cette *sensibilisation* correspondant à l'injection première de l'anaphylaxie expérimentale, est provoquée par un contact antérieur de l'organisme avec les protéines hétérogènes contenues dans le vaccin.

Tout contact ne provoque pas forcément la sensibilisation ; celle-ci par contre peut être obtenue, non seulement par le vaccin, mais encore, soit par les bacilles typhiques ou paratyphiques, soit même par des bacilles possédant des protéines identiques.

BIOTROPISME

Une autre théorie intéressante est le biotropisme de MILIAN (150). On sait la faveur qui accueille cette doctrine séduisante, et son application à la pathogénie de certaines réactions vaccinales est facile.

Par *biotropisme* on doit entendre l'exaltation de la virulence d'un germe sous l'influence d'un agent provocateur. Celui-ci est généralement un produit chimique mais des phénomènes physiques, les microbes enfin, « directement par eux-mêmes ou indirectement par leurs toxines peuvent produire les mêmes effets ».

Ainsi les agents microbiens sont susceptibles vis-à-vis les uns des autres de phénomènes biotropiques, c'est-à-dire de réveils d'infections endormies ou latentes de l'organisme. Le vaccin peut provoquer pareille réaction, et pour adopter la terminologie de MILIAN réaliser un « *biotropisme vaccinal pro-microbien* ».

Toutes les manifestations pathologiques post-vaccinales, dues à un germe qui « sommeillait dans un point quelconque de l'économie », et dont l'injection a exalté la virulence, sont donc tributaires du *biotropisme*.

CHAPITRE II

ESSAI CRITIQUE

Chacune de ces théories peut expliquer quelques-uns des accidents dûs à la vaccination, aucune ne peut les expliquer tous.

S'il était vrai que le vaccin provoquât une intoxication due à la diffusion des « poisons bacillaires », il faudrait tout d'abord admettre que l'endotoxine typhique peut exister à l'état libre dans le vaccin employé. A ce propos il convient de noter que des recherches toutes récentes de BOIVIN, DELAUNAY et SARCIRON (23), il résulte que « lorsqu'on tue le bacille d'Eberth par chauffage, des quantités importantes de l'antigène O et de l'antigène Vi se libèrent dans le liquide où flottent des cadavres bactériens. Un vaccin peut réaliser ainsi une suspension de cadavres bactériens très appauvrie en antigènes O et Vi dans une solution diluée de ces antigènes ». Or, BOIVIN et L. MESROBEANU (24) ont montré dans des travaux précédents que « les deux antigènes glucidolipidiques O et Vi constituent au total l'endotoxine du bacille typhique ».

Mais en admettant que dans certains vaccins chauffés puisse exister de l'endotoxine libre, comment concevoir

que les vaccinés réagissent différemment, et que certains n'éprouvent même aucun malaise. Il y a lieu de noter en effet, que lorsqu'on vaccine une collectivité, une réaction vaccinale importante peut être observée chez un sujet qui a reçu un vaccin provenant d'une ampoule dont le contenu a servi à immuniser d'autres personnes qui n'en ont pas été du tout indisposées. C'est d'ailleurs ce qui a été constaté pendant la guerre, en particulier pour les accidents sévères que nous-avons précédemment signalés.

Le vaccin antityphique d'ailleurs, s'il agissait par l'endotoxine des bacilles en suspension, réalisant un « fragment de fièvre typhoïde » ne pourrait déterminer l'apparition d'accidents autres que ceux qui compliquent la dothi-énentérie elle-même. Ces complications surviennent après une fièvre typhoïde le plus souvent assez sévère, et il est difficile de supposer que la dose minime d'endotoxine (si tant est qu'elle soit présente), correspondant à 1 cc. ou 2 cc. de vaccin puisse causer les mêmes effets. Si même pareille explication était plausible, elle ne saurait en tout cas convenir aux accidents qui n'ont jamais fait suite à une infection éberthienne, même très grave.

Les expériences de DELALANDE (58) enfin montrent que le rôle de la toxine est infime, sinon nul dans le déterminisme des manifestations post-vaccinales :

Un extrait de « globulines », dont nous rappellerons plus loin le procédé de préparation à partir de bacilles typhiques, absolument *atoxique*, dépourvu de toute nocivité vis-à-vis de l'animal, provoque chez l'homme l'apparition de phénomènes généraux. Sur 50 sujets sains l'injection de 1 cc. de cet extrait a provoqué dans la presque totalité

des cas une réaction à 38°,5-39° avec courbatures et nausées. Ainsi les accidents post-vaccinaux ne paraissent pas dépendre des propriétés « toxiques » du vaccin.

Est-ce dire qu'ils dépendent de ses propriétés antigéniques et que le *choc albuminoïdique*, invoqué par WIDAL comme une étiologie très rare, soit en réalité plus fréquent ? Nous en trouvons une preuve dans l'étude même de WIDAL, à propos d'un détail au sujet des éclosions herpétiques.

« On aurait pu penser, dit-il en effet, que l'herpès relevait de l'intoxication produite par les poisons paratyphiques car l'herpès n'est pas rare au cours des fièvres paratyphoïdes, or on le voit apparaître également chez des sujets soumis à la vaccination simple par le bacille d'Eberth, et son apparition a, dans ces conditions, quelque chose de paradoxal car on sait que l'herpès ne s'observe pas dans la fièvre typhoïde légitime. *L'herpès est dans ce cas une manifestation non d'infection mais de choc albuminoïdique.* »

Or nous avons exposé la fréquence relative, parfois même épidémique des éclosions herpétiques après la vaccination. Si cette éruption traduit un phénomène de choc, il faut bien admettre que celui-ci est moins rare que ne croyait WIDAL.

Une autre expérience de DELAUNDE met en lumière le rôle des protéines dans la pathogénie des accidents vaccinaux. Cet auteur a essayé de supprimer les protéines en les soumettant à la digestion peptique. Il est probable que l'action du ferment n'a pas annihilé le rôle des albuminoïdes, persistant à l'état dégradé, mais il est remarquable de noter que les réactions observées après injection de ce

produit ont été beaucoup moins nettes qu'après la vaccination normale.

Il faudrait donc admettre qu'il s'agit le plus souvent d'un choc dû aux protéines hétérogènes du vaccin.

Est-ce un *choc albuminoïdique* banal ?

« Pour produire presque à coup sûr le choc protéique, il faut que l'albumine hétérogène soit inoculée à doses importantes, on injectée en pleine circulation. »

L'injection intra-veineuse au cours de la vaccination apparaît une éventualité exceptionnelle. Faut-il donc considérer comme une dose importante de protéines, les 2 cc. quantité maxima de vaccin injecté ?

La logique ne commande-t-elle pas plutôt l'intervention du terrain, qui nous paraît avoir un rôle beaucoup plus important que celui qui a été envisagé jusqu'à présent ?

La différence d'intensité des réactions, l'inconstance de leur apparition ne peuvent s'expliquer par le vaccin qui, s'il était seul coupable, provoquerait dans tous les cas sans exception des symptômes identiques.

Admettre que le choc protéinique ne se manifeste que chez les sujets en état de diathèse colloïdale, c'est déjà convenir du rôle important du terrain, dont l'intervention est indispensable dans le choc anaphylactique. On sait les différences essentielles qui opposent ces deux phénomènes de symptomatologie pourtant superposable. Le choc anaphylactique ne peut se manifester qu'après sensibilisation, et par conséquent ne frappe qu'un terrain préparé. Il ne peut être provoqué que par les protéines auquel l'organisme aura été sensibilisé.

Ces simples données accordent une importante valeur aux expériences de DELALANDE que nous allons exposer.

Nous avons déjà signalé que DELALANDE, injectant à 50 sujets 1 cc. d'extrait de « globulines », atoxique, obtenait dans la presque totalité des cas une réaction fébrile, accompagnée de courbatures et de nausées.

Ces « globulines » étaient préparées à partir de bacilles typhiques.

Or injectant à ces mêmes sujets des doses plus élevées de « globulines » préparées d'une manière identique, à partir de *bacillus abortus* ou de méningocoque, DELALANDE n'a noté aucun trouble morbide.

Ainsi les réactions observées dépendent uniquement des protéines *spécifiques* du vaccin, auxquelles l'individu manifeste une intolérance.

DELALANDE fournit une nouvelle illustration de ses assertions en inoculant par voie intra-veineuse à l'animal des « globulines » extraites de bacilles d'Eberth ou de bacilles paratyphiques. 2 cc. chez le cobaye, 4 ou 5 cc. chez le lapin ne s'accompagnent d'aucun trouble morbide appréciable. Or chez l'homme susceptible, 2/10 de cc. par la même voie suffisent pour provoquer un frisson plus ou moins marqué avec hyperthermie de 39° ou 40°.

Or, avec des « globulines » extraites de *bacillus abortus* ou de bacille de Ducrey injectées jusqu'à 1,5 ou 2 cc., DELALANDE n'a rien observé. (Il est à noter qu'une réaction dans ce cas pourrait être due à un choc protéique non spécifique.)

Ces expériences ont permis à DELALANDE de conclure qu'« au cours de la vaccination, les réactions sont spéci-

fiques tenant à l'intolérance acquise par le sujet vis-à-vis des antigènes typhiques et paratyphiques ».

Comment s'acquiert cette intolérance ?

Le contact de l'organisme avec des bacilles typhiques, ou paratyphiques à l'occasion d'une infection évidente, discrète ou même inapparente peut avoir préparé le terrain, l'avoir sensibilisé à l'injection ultérieure. D'après DELALANDE même certains germes intestinaux, pathogènes ou saprophytes, possédant une fraction antigénique commune avec les bacilles spécifiques pourraient provoquer cette sensibilisation.

Ses recherches ont montré en effet que la sensibilité aux bacilles typhiques ou paratyphiques va généralement de pair avec une sensibilité au colibacille.

Quoiqu'il en soit, il semble bien démontré que l'introduction de vaccin, pratiquée dans un grand nombre de cas, chez des sujets ayant atteint une certaine sensibilisation vis-à-vis des éléments constitutifs des « salmonella » ou d'antigènes voisins, doit déclencher des réactions dont il conviendra de déterminer l'importance. Nous verrons ultérieurement dans quelle mesure elle peut être précisée.

Quelques objections se présentent naturellement à l'esprit :

S'il s'agit d'une réaction du type anaphylactique, les sujets ayant eu la fièvre typhoïde doivent tous présenter de fortes réactions vaccinales. (C'est d'ailleurs l'opinion de M. PILOD (173) qui a constaté la particulière fréquence, et l'intensité des manifestations post-vaccinales chez les anciens typhiques).

De même les sujets ayant déjà subi une primo-vaccination devraient être sensibilisés, et fortement réagir lors des injections suivantes.

Comment chez un même sujet expliquer les différences d'intensité des réactions ? Pourquoi tel vacciné ne présente aucun trouble, qui après l'injection précédente avait manifesté des symptômes inquiétants ?

Cette hypersensibilité de l'organisme ne s'acquiert pas semble-t-il, chaque fois que le terrain est soumis à l'action préparante des protéines spécifiques. Il est possible qu'un individu ait été en contact plus ou moins prolongé avec les germes du groupe typhique, sans qu'il ait acquis l'état allergique.

La sensibilisation paraît s'obtenir après un *contact prolongé*, que ne réalise pas la vaccination ; peut-être également est-elle plus facilement provoquée, lorsque « l'action préparante » s'exerce sur un lieu de prédilection, comme la muqueuse intestinale par exemple.

La sensibilisation n'est obtenue que progressivement. Nous avons signalé et nous verrons plus loin que les enfants présentent généralement des réactions minimales ou même nulles, et l'explication en est fournie par ce fait qu'ils n'auraient pas encore acquis cette intolérance.

L'état d'intolérance est *infiniment varié dans son intensité*, s'installant en un temps plus ou moins long, selon des contacts successifs plus ou moins interrompus, plus ou moins prolongés avec les albuminoïdes sensibilisants.

Il peut ainsi s'intensifier avec le temps, ou au contraire rétrocéder, comme si l'organisme « oubliait » son allergie

et perdait son hypersensibilité, qu'une « préparation » nouvelle peut restaurer.

Il n'est donc pas possible de comparer très étroitement à un processus anaphylactique, le phénomène qui régit l'apparition des réactions vaccinales. De même que l'allergie consécutive à une mélitococcie par exemple, paraît capricieuse, tantôt longuement persistante et tantôt éphémère, ce que traduit l'intra-dermo-réaction à la mélitine, positive parfois de longues années après la maladie, et parfois négative dès la convalescence, ou même entre deux ondes fébriles, de même la sensibilité de l'organisme au vaccin, véritable allergie protéinique, subit de nombreuses fluctuations.

Nous essayerons de fournir plus loin la preuve de ces variations de la sensibilité de l'organisme, qui expliquent ces injections successivement réactogènes ou non, d'apparence paradoxale, si l'on veut assimiler l'accident vaccinal à un processus anaphylactique pur.

Si l'on veut bien admettre le rôle joué par ce choc anaphylactoïde, à la base de la majorité des réactions vaccinales, on peut s'étonner toutefois que sa symptomatologie en soit souvent si fruste. Si dans certains cas le tableau clinique ne permet pas le doute et revêt l'apparence classique du choc, la plupart du temps les accidents présentés n'offrent qu'une analogie très discrète avec les manifestations anaphylactiques. Ces cas coïncident avec une sensibilisation imparfaite de l'organisme qui réagit d'autant moins que sa « préparation » a été moins complète.

En somme, on serait conduit à admettre qu'une partie des accidents vaccinaux relève, non d'un choc anaphylac-

tique au sens étroit de ce mot, mais d'un processus anaphylactoïde, ou mieux encore, si on nous permet ce terme, d'un *choc spécifique chez des sujets allergiques*.

L'intensité du choc consécutif à la vaccination est donc extrêmement variable. Certains sujets, aucunement ou insuffisamment sensibilisés n'éprouvent aucun trouble, d'autres par contre ayant acquis une sensibilisation marquée font un choc ayant une grande analogie avec une crise de grande anaphylaxie, et qui, comme elle, peut d'ailleurs entraîner la mort. Entre ces deux extrêmes, il est possible d'observer tous les intermédiaires dont l'ensemble constitue le groupe des réactions vaccinales.

Nous n'avons jamais eu l'intention d'expliquer toutes les manifestations pathologiques post-vaccinales par le seul mécanisme du choc. La biologie ne s'accommode pas de loi unique. Les accidents de la vaccination sont trop divers pour relever d'un même mécanisme causal. Certains trouvent leur origine dans un phénomène biologique qui est étranger à la production des autres. Vouloir courber sous la loi commune d'une théorie tous les faits qui, manifestement s'en écartent, c'est ériger cette théorie en doctrine ; or le plus grand obstacle à la recherche de la vérité est la persuasion de l'avoir trouvée.

Chacune des explications proposées ne pouvait suffire à tous les accidents, nous n'avons pas voulu en proposer une autre encore. Simplement avons-nous cherché à faire la part de responsabilité qui revient à chacune des étiologies invoquées. Il nous paraît donc vraisemblable que le phénomène initial est le choc, parfois banal, le plus

souvent spécifique. Ce choc explique les phénomènes généraux plus ou moins intenses qui caractérisent les *réactions vaccinales*.

Par contre les manifestations pathologiques que nous avons précédemment désignées sous le terme de *complications* vont dépendre, non seulement de phénomènes de choc, mais de processus réactionnels plus complexes relevant de pathogénies diverses, souvent intriquées.

On sait en effet que « les traductions cliniques du choc sont très souvent déterminées par des prédispositions individuelles somme si au cours du bouleversement colloïdal qui constitue le choc et se répercute sans doute jusqu'au protoplasme qui constitue nos éléments cellulaires eux-mêmes, tels ou tels de ces éléments se montraient, suivant les sujets, plus particulièrement fragiles, et traduisaient leur souffrance par un symptôme fonctionnel déterminé ».

Ainsi intervient la *fragilité tissulaire* dans le déterminisme de certains accidents. Le choc n'est plus seul en cause, s'y associe une *meïopraxie viscérale* qui détermine l'apparition locale d'une *complication*. Nous croyons que ces deux éléments, choc initial, fragilité tissulaire sont également indispensables. En effet si le sujet ne réagit pas à l'injection de vaccin, il n'y a pas de raison pour que l'organe antérieurement atteint manifeste sa souffrance ; il n'y a pas de raison, en contre-partie, pour que le choc, le plus souvent du moins, se localise sur un organe sain.

On peut expliquer ainsi certaines observations apparemment paradoxales. De nombreux auteurs ont pu vacci-

ner des albuminuriques sans observer de néphrite consécutive. Par contre des sujets ont présenté des troubles rénaux alors que leurs urines ne contenaient pas d'albumine avant la vaccination. Ce deuxième fait se comprend aisément si l'on admet la possibilité d'une fragilité rénale inapparente, mais comment expliquer les observations précédentes ?

Il faut, avons-nous dit, deux facteurs égaux en importance pour provoquer une atteinte rénale : une fragilité rénale préexistante, un choc vaccinal. Si la réaction de choc est infime ou inexistante, la fragilité du parenchyme rénal ne sera pas aggravée.

Les accidents dûs à un *réveil biotrope*, dépendent également d'une pathogénie complexe, réalisée par l'association du choc et d'un microbisme latent.

D'après MILLIAN lui-même, il y a deux façons d'envisager la possibilité du réveil des microbes latents dans l'organisme. Il peut être dû à l'altération de l'organisme ou à l'exaltation de la virulence des microorganismes latents.

Si ces deux conditions sont simultanément réalisées, le réveil biotrope n'en est que plus certain, or elles sont réunies par le choc.

Prenons pour exemple l'herpès, car c'est la plus fréquente des complications biotropiques, et les conditions de son apparition sont bien connues. JAUSION (104) a écrit :

« S'il m'était permis de formuler une loi générale d'après l'observation clinique, je dirais que l'herpès ne sort chez les porteurs latents, qu'après une rapide ascension thermique entre 39° et 40°. Il est exceptionnellement provoqué

par une infection spontanée ou une réaction vaccinale dont la température ne passe pas 38°,5. »

Ainsi le réveil du virus herpétique nécessite une élévation thermique. Celle-ci est réalisée par le choc qui, de plus, provoque une fatigue générale, un état de moindre résistance favorable au développement du virus.

Cette hypothèse n'est d'ailleurs pas exclusive, et certains réveils biotropiques, comme d'ailleurs d'autres manifestations pathologiques post-vaccinales, peuvent sans doute être déclenchées par la vaccination, en dehors de tout symptôme apparent de choc.

Dans cet exposé, nous n'avons pas jusqu'alors tenu compte du facteur *intolérance* tel que nous l'avons défini. Mais nous avons déjà signalé que l'intolérance est un processus extrêmement général qui comprend le choc protéinique banal, comme le choc spécifique et par conséquent toutes les manifestations vaccinales dépendent en un sens de l'intolérance. Nous avons donc été conduits, pour schématiser des phénomènes pathogéniques complexes, à le réduire au sens d'*idiosyncrasie*. Ayant montré le rôle de l'intolérance acquise, sous l'appellation plus précise d'allergie ou de sensibilité spécifique, il reste à envisager le rôle de l'intolérance innée ou idiosyncrasie. Celui-ci est évidemment beaucoup moins important.

Déjà nous avons entrevu son intervention possible dans la pathogénie du choc protéinique banal, qui dépend plus ou moins d'une *diathèse colloïdo-clasique*. Certains sujets sont naturellement plus sensibles que d'autres à l'effraction protéinique. Mais c'est à l'égard des produits toxiques, ou de façon plus précise de la petite fraction endo-

toxique qui peut persister dans le vaccin utilisé, que l'intolérance prend une valeur digne d'intérêt. Nous avons au début de ce chapitre montré le rôle minime de l'endotoxine, car les doses injectées sont infimes et généralement sans effet. Il n'en est pas de même si l'organisme présente une intolérance pour ce réactogène particulier. En ce cas la question dose n'a plus d'importance. On comprend alors que l'endotoxine provoque à dose « *infra-toxique* » des troubles dans l'organisme intolérant, alors que la même quantité est insuffisante pour l'organisme normal. Ces accidents peuvent coïncider avec ceux que nous avons précédemment décrits, et qui sont sous la dépendance du choc, ou apparaître isolément. Ils sont d'ailleurs beaucoup plus rares.

Ainsi les manifestations vaccinales relèvent d'une pathogénie extrêmement complexe.

Dans certains cas le vaccin agirait par son endotoxine, à dose infra-toxique en raison d'une idiosyncrasie.

Dans les autres cas, de beaucoup les plus fréquents, le phénomène réactionnel serait un choc, ou de façon plus générale une modification humorale ou viscérale, apparente ou non, provoquée par l'introduction des substances étrangères à l'organisme que contient le vaccin.

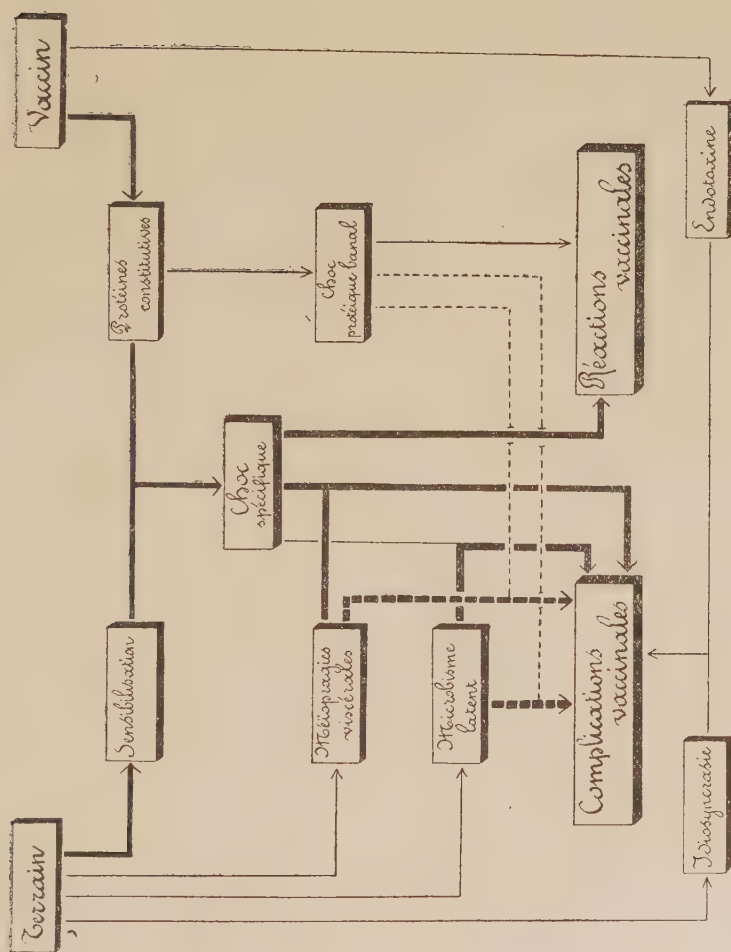
Ce choc pourrait être spécifique, en rapport avec une sensibilisation du terrain, ou banal, dû à une diathèse colloïdo-clasique ou à une injection accidentellement intra-veineuse.

Quelque soit la nature de ces modifications humorales,

leur symptomatologie très variée dépend de leur intensité, et correspond *aux réactions vaccinales*.

Si elles se produisent sur un organisme fragilisé localement par une méïopragie viscérale, ou prédisposé à l'infection par suite d'un microbisme latent, la réaction banale s'aggraverait alors d'une *complication*.

Nous résumons dans le schéma ci-dessous les principaux mécanismes pathogéniques des manifestations post-vaccinales.



Prophylaxie
des manifestations pathologiques
post vaccinales

L'essai pathogénique que nous venons d'exposer, purement théorique, permet de déduire des applications pratiques, concernant les mesures prophylactiques qu'il est possible d'opposer aux manifestations pathologiques post-vaccinales, en fonction des processus étiologiques qui président à leur apparition.

Nous envisagerons donc les moyens qui peuvent éviter les accidents vaccinaux, groupés par une pathogénie commune, à laquelle correspond une prophylaxie particulière.

Mais auparavant, et dans le dessein d'être complet, nous étudierons le rôle dévolu au vaccin et au vaccinateur, qui ne doit pas être tenu pour négligeable comme l'a dit VINCENT (218).

Ainsi nous serons amenés à exposer les accidents imputables au médecin, c'est-à-dire ceux qui dépendent d'une erreur de technique, puis nous ferons un essai de la « valeur réactogène » des différents vaccins couramment utilisés, pour enfin accorder notre principale attention à la part qui revient au terrain, en insistant sur l'étude qu'on en peut faire en vue d'éviter, en particulier par des examens cliniques appropriés, les conséquences fâcheuses d'une vaccination contre-indiquée, de réduire par une enquête bien conduite les risques de réveil d'une infection latente, enfin de prévenir par l'étude de tests cutanés certaines réactions individuelles parfois graves, mais cliniquement imprévisibles.

CHAPITRE PREMIER

ACCIDENTS DUS A UNE FAUTE DE TECHNIQUE

L'injection de vaccin doit être pratiquée dans la fosse sus-épineuse ou sous-épineuse gauche, en plein tissu sous-cutané, avec une seringue évidemment rigoureusement stérile.

L'ampoule de vaccin doit être agitée avant l'emploi.

La non-observance de ces prescriptions peut entraîner des accidents locaux ou généraux parfois graves.

Accidents locaux

MATERIEL SEPTIQUE

Un abcès peut se développer au point d'inoculation si la vaccination a été pratiquée avec une seringue ou une aiguille souillée.

Il s'agit le plus souvent d'un abcès à staphylocoques, qui évolue normalement, nécessitant en général l'incision chirurgicale.

Il convient d'en distinguer les suppurations imputables à la fixation d'un microbe en circulation. LEREBoullet (118) sur 50.000 vaccinés a signalé 2 abcès semblables. L'un survenu chez une fillette en incubation de scarlatine, contenait une culture de streptocoques. Dans l'autre, apparu chez un enfant en convalescence de grippe, a été trouvé le pneumocoque.

INJECTION INTRADERMIQUE

Il peut arriver que l'aiguille enfoncée trop profondément dans la peau, pincée pour la recevoir, traverse complètement l'hypoderme et pénètre à nouveau dans le derme.

L'injection de vaccin provoque dans ce cas une boule d'œdème très nettement limitée, beaucoup plus apparente que normalement. La peau, dans les heures suivantes devient rouge, luisante, tendue, douloureuse et revêt l'aspect d'un placard érysipélateux, tel que nous l'avons précédemment décrit.

Cet incident est facilement évitable, car on s'aperçoit très rapidement que l'injection est poussée dans le derme, lorsqu'on trouve une résistance importante à la pénétration du vaccin, en même temps qu'on voit apparaître la tuméfaction caractéristique des injections intradermiques.

INJECTION DANS LA REGION INTERSCAPULO-VERTEBRALE

SICARD (201) recommande d'injecter le vaccin dans la région scapulaire, car il attribue à l'injection dans la région interscapulo-vertébrale la responsabilité de certaines monoplégies brachiales, dont il souligne la prédominance presque exclusive à gauche.

Il s'agirait d'une infiltration œdémateuse des nerfs et de leur gaine, comprimée mécaniquement dans leur traversée où à la sortie des trous de conjugaison. La phase d'incubation séparant l'injection des phénomènes nerveux, s'expliquerait par le temps où l'œdème progresse des plans superficiels au plan paravertébral profond. Or il convient

de remarquer que la région interscapulo-vertébrale est la véritable zone de projection cutanée du plan d'émergence des racines nerveuses.

Accidents généraux

AMPOULE NON AGITEE AVANT L'EMPLOI

Au cas où cette recommandation n'est pas observée, les sujets vaccinés avec une même ampoule reçoivent, les premiers une simple injection de sérum physiologique, les derniers une suspension épaisse de bacilles, qui accroît considérablement les risques de choc.

INJECTION INTRA-VEINEUSE

C'est sans doute une éventualité exceptionnelle, mais que M. PILOD (173) a signalée.

Il serait intéressant à ce propos d'étudier la vascularisation sous-cutanée de la fosse sus et sous-épineuse, de façon à déterminer en fonction de la topographie des veines et de leur calibre, dans quelle mesure une telle éventualité peut se produire. Les circonstances ne nous ont pas permis de disposer de pièces anatomiques en nombre suffisant pour être fixé sur ce point.

Cependant une telle étude pourrait être sanctionnée par des conclusions pratiques, permettant de préciser en particulier s'il est préférable de faire l'injection dans la fosse sus-épineuse ou dans la fosse sous-épineuse.

Quoiqu'il en soit cette injection provoque des accidents de choc, qui peuvent être extrêmement graves, surtout si

le sujet est sensibilisé. Rappelons qu'HARVIER (95) a publié qu'à l'autopsie de vaccinés morts ainsi subitement après injection vaccinale, on a trouvé une énorme vasodilatation des viscères abdominaux, allant parfois jusqu'aux hémorragies ou à l'infarctus, telle qu'on l'observe au cours du choc peptonique ou anaphylactique.

Les conditions d'apparition de pareils chocs sont parfaitement réalisées dans le cas de l'injection intra-veineuse, et il est possible de mettre en cause une telle étiologie.

Tous ceux qui ont utilisé, comme traitement de certaines affections (sclérose en plaques par exemple) les injections intra-veineuses de 1 à 2 gouttes de vaccin T. A. B. connaissent bien les chocs parfois impressionnants que provoque une telle méthode (1).

Or rien ne s'oppose dans la pratique à ce que 1 ou 2 gouttes de vaccin puisse pénétrer accidentellement dans la circulation veineuse.

Il est donc particulièrement indiqué d'effectuer l'injection en deux temps, et d'enfoncer l'aiguille séparément, pour n'ajuster la seringue qu'après s'être assuré qu'on ne se trouve pas par hasard, dans un petit vaisseau sous-cutané.

On voit qu'une technique rigoureuse permet d'éviter des accidents parfois très graves. A ce propos signalons que pendant la guerre le médecin général LIEGEOIS, Aide-

(1) Signalons que Miss EVANS, MANSON BAR, MILLER ont décrit les « effets dramatiques » des injections intraveineuses de T. A. B. employées pour le traitement de la fièvre ondulante, et qu'ils considèrent la méthode comme exempte de tout danger.

Major Général du Service de Santé, fut amené à créer, dans le but d'éviter en particulier toute erreur de ce genre, des « équipes de vaccination » composées d'un médecin parfaitement averti de cette question, aidé d'infirmières instruites et en quelque sorte spécialisées.

Les résultats appréciables, obtenus par ces équipes, qui conseillaient le médecin vaccinateur, et par la même occasion précisait les contre-indications, invitent à généraliser ce principe, à l'étendre également à la pratique civile, à le mettre en œuvre pour toutes les vaccinations en série, telles que dans l'avenir elles pourront se faire dans les écoles ou les grandes administrations.

CHAPITRE II

VALEUR REACTOGENE DES DIFFERENTS VACCINS

Vaccins monovalents

Les vaccins antityphiques simples provoquent des réactions variables selon leur mode de préparation. Les réactions d'après CHANTEMESSE (42), sont d'autant plus redoutables que la substance injectée pénètre plus vite dans la circulation sanguine. «Or le vaccin chauffé dont chaque bacille parfaitement colorable, distinct et visible au microscope a gardé sa forme et son volume après chauffage, est résorbé lentement et met à l'abri des accidents. Au contraire si on se sert de vaccin dont les microbes ont été détruits et transformés en bouillie fluide, très facilement résorbable, comme quand on le stérilise par le chloroforme ou une substance analogue, la prévention des réactions n'est plus aussi bien assurée.»

Une telle conception conduisait cet auteur à penser que le vaccin à l'éther serait susceptible de provoquer des réactions plus vives que le vaccin chauffé. Tel n'est pas l'avis de VINCENT qui préconise au contraire le vaccin à l'éther, et il apparaît effectivement, que ce vaccin ne provoque pas en pratique de réactions plus intenses ou plus fréquentes que le vaccin chauffé.

Toutefois c'est le principe qu'invoquait CHANTEMESSE qui a conduit LEMOIGNÉ (116) à la conception de vaccin suspendu dans des corps gras.

« En suspension dans l'eau physiologique les microbes, surtout ceux traités par les dissolvants des corps gras, tels que l'éther, ou le chloroforme, finissent toujours par s'autolyser ; ce qu'on injecte comme vaccin est donc le plus souvent un autolysat. Or par suite de la rapidité d'absorption des toxines libérées, on obtient chez les individus sensibles une réaction d'autant plus vive que les microbes sont d'autant plus lysés. »

En résumé en employant les vaccins suspendus dans les corps gras ou lipo-vaccins (le terme étant pris au sens physique) il ressort :

- que l'autolyse est sinon évitée, du moins négligeable la plupart des microbes étant pour ainsi dire embaumés ;
- que la résorption s'effectue plus lentement ;
- que, par suite, les réactions doivent être réduites au minimum chez les individus sensibles. »

Il semble toutefois que ce soit aux dépens de l'immunité créée par cette méthode, qui du moins lorsqu'elle était effectuée en une seule injection, n'a pas toujours assuré une protection efficace contre les infections typhoparatyphiques.

Vaccins mixtes

VINCENT (218) pensait que le vaccin antityphoparatyphique devait provoquer des réactions plus importantes que celles qu'on observe couramment après vaccination monovalente.

« Il est bien évident en effet, qu'en additionnant trois vaccins différents, et en injectant à un même individu la

dose de chacun d'eux nécessaire à l'immunité, on additionne en principe trois réactions. En d'autres termes, on doit s'attendre inévitablement, par l'emploi simultané de trois vaccins et par sommation de leurs effets à constater chez les vaccinés une proportion plus élevée de réactions douloureuses, de céphalée, de troubles digestifs, de frissons et de fièvre. »

En fait les réactions consécutives à la vaccination mixte sont comparables par leur intensité et par leur fréquence, à celles qu'on note après la vaccination antityphique simple.

Vaccins associés

De même l'association antigénique proposée par RAMON et ZOELLER (181) et connue sous le nom de vaccin triple associé ne devait pas provoquer de réactions plus nombreuses ou plus violentes. Il semble même que ce nouveau vaccin présente une innocuité d'apparence paradoxale, car il paraît bien, au cours de la guerre, avoir donné moins de réactions que le T. A. B. seul. RAMON (179) en trouve les explications suivantes : « Le vaccin triple associé contient par centimètre cube une proportion moindre de germes que le vaccin T. A. B. seul, environ moitié moindre, et d'autre part la suspension des bacilles typhoparatyphoïdiques qui entre dans la composition du vaccin triple associé est chauffé à 54°, en mélange avec les anatoxines diphtérique et tétanique, lesquelles recèlent encore des traces de formol. A cette température l'aldéhyde formique exerce probablement quelque action sur les germes typhiques pour en modifier quelque peu les propriétés. De plus

il n'est pas exclus, bien au contraire, que du fait de leur association avec les anatoxines, les corps bactériens et certains des produits antigéniques et toxiques qu'ils peuvent libérer, subissent lorsqu'ils sont injectés sous cette forme dans le tissu conjonctif sous-cutané, un ralentissement marqué dans leur résorption d'où, par voie de conséquence, la possibilité d'entraîner des réactions relativement rares et ménagées dans leur intensité.»

Quant aux réactions imputables aux anatoxines constitutives du vaccin, elles peuvent, comparativement être tenues pour négligeables, du moins en ce qui concerne plus particulièrement l'anatoxine tétanique.

Après injection d'anatoxine tétanique on n'a pratiquement jamais observé de réactions. Récemment H. E. WITTINGHAM (224) a publié quelques incidents consécutifs à la vaccination antitétanique.

Mais si sur 61.042 vaccinés il a noté 14 réactions générales dont 2 assez sévères (0,023 %) et 651 réactions locales (1,06 %) toutes survenues après la 2^e injection, pratiquée 6 semaines après la première, il convient de signaler que la peptone Witte est utilisée pour la préparation de la toxine tétanique en Angleterre, et que les sujets ayant ainsi réagi, présentaient une cuti-réaction très positive à cette peptone, à laquelle la première injection les avait sensibilisés.

En France, sur des milliers de vaccinations effectuées aux armées en 1940, non comme d'habitude avec du vaccin triple associé, mais en raison des circonstances avec l'anatoxine tétanique seule, préparée par l'Institut Pasteur de Paris, on n'a jamais observé de telles réactions.

L'anatoxine diphtérique serait peut-être plus réactogène. Nous verrons plus loin que chez certains sujets particulièrement sensibilisés aux protéines bacillaires diphtériques, l'anatoxine peut provoquer des réactions assez importantes, mais jamais graves il est vrai. D'ailleurs sur 4.600 injections chez les enfants, LERBOULLET (118) n'a jamais observé de réactions graves, locales ou générales.

Sur plus de 4.000 injections ZOELLER n'a pas noté un seul accident véritable, même chez l'adulte, et RAMON n'en signalait pas davantage en 1928 « sur près de 1.000.000 de vaccinations pratiquées en France ».

Le plus souvent, les réactions observées après injection de vaccins associés sont donc attribuées au T. A. B., et cela à juste titre.

Le vaccin paraissant d'autant plus réactogène qu'il est plus chargé en microbes, il est donc logique de supposer que sa dilution dans du sérum physiologique diminuerait l'intensité et la fréquence des réactions consécutives à son injection.

COFFIN a préconisé l'utilisation de vaccin T. A. B. dilué dans un volume égal de sérum physiologique, méthode sur laquelle son élève REGNARD (184) insiste dans sa thèse, affirmant la bénignité des réactions en pareil cas, sans que l'immunité obtenue en soit diminuée.

Tout récemment, RAMON (179) tenant compte de l'intérêt qu'il peut y avoir à diminuer ainsi la richesse en germes du vaccin a établi une nouvelle formule de vaccin triple associé « dont les caractéristiques sont en résumé l'introduction du formol dans la préparation dudit vaccin, et la diminution des proportions des germes typhiques et para-

typhiques entrant dans sa composition » pensant aboutir ainsi à une réduction du nombre et de l'importance des réactions.

Plusieurs milliers d'injections, chez les enfants âgés de 7 ans ou plus (les 3 doses injectées étant exactement celles administrées aux adultes, soit 1, 2 et 2 cc. à 15 jours d'intervalle) ont été effectuées sans qu'il ait été rapporté de réactions graves ou d'incidents sérieux. »

De même chez 1.500 jeunes gens « malgré des conditions matérielles laissant souvent à désirer, il n'a pas été noté plus de 5 à 6 % de réactions vraiment dignes d'être relatées ».

Il semble donc bien s'agir là d'une modification des plus intéressantes, surtout si, ainsi que le laissent espérer les recherches immunologiques faites par RAMON et ses collaborateurs, la valeur immunisante du vaccin nouveau n'est pas diminuée par rapport à celle de l'ancien.

L'heureuse influence que paraît exercer le formol sur les bacilles typhiques ou leurs produits d'autolyse, a été utilisée par GRASSET (85) pour la préparation d'un nouveau type de vaccin qui paraît très intéressant.

Il s'agit d'une « endo-anatoxine typhique » obtenue par l'action du formol (5 p. 1.000) et de la chaleur (38°) pendant 6 semaines sur un produit soluble extrait de bacilles typhiques par congélations répétées.

De 1933 à 1938, près de 500.000 sujets ont été vaccinés avec l'endo-anatoxine typhique en Afrique du Sud et l'incidence des réactions vaccinales serait exceptionnelle.

Pour intéressante que soit cette méthode, sa valeur immunisante pour être appréciée demande un certain recul.

Même réserve pourrait être d'ailleurs formulée pour le nouveau vaccin triple associé, en ce qui concerne tout au moins son efficacité préventive vis-à-vis des infections typho-paratyphoïdiques.

En Amérique, les vaccins couramment utilisés ne sont pas aussi fortement titrés en germes ; l'armée y est vaccinée avec un vaccin faible (un milliard de germes par cc.), uniquement antityphique (les paratyphoïdes étant rares dans cette armée). Il est préparé avec une seule souche « Panama 58 » qui provient d'un porteur de germes qui l'hébergea pendant 21 ans. Ce vaccin constitué par un unique antigène serait toujours égal à lui-même.

Ainsi les vaccins ont-ils un pouvoir réactogène différent. Cependant avec le même vaccin, malgré une technique correcte les réactions varient par leur intensité suivant les individus et mettent en évidence le rôle important du terrain.

CHAPITRE III

MESURES PROPHYLACTIQUES BASEES SUR L'ETUDE DU TERRAIN

Nous avons vu que le terrain pouvait intervenir par une idiosyncrasie ou une sensibilisation antérieure, par une méioprergie viscérale ou un microbisme latent, déterminant ainsi l'apparition de réactions plus ou moins intenses et de complications plus ou moins graves.

Mais une telle prédisposition de l'organisme est souvent difficile à mettre en évidence, et les contre-indications sont rarement posées avec certitude. L'existence de réactions sérieuses ou de complications importantes, qui surviennent malgré un examen préalable consciencieux, montre l'impuissance du praticien à les prévoir et à les prévenir.

Les moyens dont il dispose pour assurer une prophylaxie vraiment efficace, sont peu nombreux et souvent d'ailleurs insuffisants ou bien ils sont d'utilisation délicate, et ne peuvent être, surtout pour les vaccinations en série, envisagés systématiquement.

Elimination des méioprergies viscérales

Ces fragilités tissulaires sont, avons-nous dit précédemment, apparentes ou inapparentes. Il ne sera donc possible de déceler que les seules insuffisances viscérales ou de système qui manifestent leur existence par quelques signes révélateurs, même discrets. Les autres ne signaleront leur présence qu'après la vaccination par la produc-

tion d'une complication qui permettra un diagnostic rétrospectif et inutile.

Ainsi certaines intolérances locales, dues à une maladie antérieure, passée inaperçue, sont inaccessibles aux moyens d'investigation dont dispose le médecin vaccinateur. Il est possible par exemple qu'une scarlatine fruste non diagnostiquée ou bien que des infections dues à des angines à répétition, à des phlegmons péri-amygdaliens successifs aient fragilisé le parenchyme rénal, sans que l'interrogatoire ou l'analyse d'urines en puissent faire la preuve.

L'interrogatoire des sujets qui doivent être soumis à la vaccination, mérite l'attention particulière du praticien. Les antécédents bien souvent révèlent une maladie, un accident, un trouble même passager et d'apparence bénigne qui peuvent contre-indiquer l'injection vaccinale.

Si le sujet a déjà subi une vaccination, on pourra utilement se renseigner sur les manifestations qu'il a pu présenter à cette occasion, quoique celles-ci varient, nous le savons, d'une injection à l'autre.

Avec précision l'interrogatoire devra dévoiler l'anamnèse rechercher les troubles rénaux éventuels, préciser l'état hépatique. M. MEERSSEMANN a signalé la constance des tares familiales ou personnelles chez les sujets ayant présenté des manifestation hépatiques post-vaccinales.

Certaines hématémèses ont révélé un ulcus gastrique, que des troubles digestifs préexistants auraient pu faire suspecter.

SOUQUES a observé chez des épileptiques une augmentation notable des crises, et la crise jacksonnienne publiée

par MOLIN DE TEYSSIEU, DIRKS, DILLY, JACQUES s'est produite chez un traumatisé du crâne.

Exemples qu'on pourrait aisément multiplier et qui mettent en valeur la grande importance d'un interrogatoire bien conduit.

Ce n'est qu'après qu'il ait obtenu tous les renseignements possibles que le médecin doit procéder à l'examen.

Examen clinique d'abord, pour s'assurer de l'état général. Il ne faut négliger l'auscultation cardiaque ni pulmonaire, pour se borner à une analyse d'urines rapide.

C'est généralement le seul examen complémentaire qui soit pratiqué : l'albuminurie constituant une contre-indication formelle de la vaccination, malgré les observations de VINCENT et de WIDAL qui ont démontré l'innocuité *fréquente* de la vaccination chez les albuminuriques.

Sans doute cet examen est-il généralement suffisant en clientèle civile, où le médecin vaccinateur est le médecin de famille qui connaît depuis longtemps les sujets qu'il doit vacciner, et qui peut apprécier en tenant compte des observations qu'il a pu faire antérieurement, s'ils peuvent ou non supporter sans inconvénient l'injection vaccinale.

LEMIERRE (115) a d'ailleurs très justement remarqué que si des accidents de choc grave avaient été signalés, particulièrement pendant la guerre, alors que les soldats soumis à la vaccination n'étaient pas toujours dans des conditions absolument satisfaisantes, dans la pratique civile la vaccination antityphoïdique réalisée en temps opportun, chez des sujets en bonne forme, préalablement étudiés avec soin n'occasionne guère de tels accidents.

Dans l'armée, même en temps de paix, le médecin s'adresse à de jeunes soldats insoucians et oublieux de leurs maladies d'enfance. On ne saurait trop insister à ce propos sur l'intérêt qu'il y aurait à ce que la jeune recrue présente à son arrivée au corps un *livret médical* bien tenu, et relatant les faits pathologiques antérieurement constatés, éventuellement les vaccinations pratiquées et les réactions auxquelles elles auraient donné lieu.

Quoiqu'il en soit, il serait souhaitable, qu'avant toute injection, fussent explorées le plus complètement possible les fonctions hépatique et rénale. Mais on conçoit la difficulté, sinon l'impossibilité de pareilles recherches. Comment pour chaque sujet, évaluer par exemple le coefficient de Maillart ou la perméabilité rénale à la phénol-sulfone-phthaléine ? On se heurte à des difficultés matérielles pratiquement insurmontables, et on doit se résoudre à ne rechercher que la seule albuminurie, test peut-être imprécis et grossier, mais cependant infiniment précieux.

L'absence d'albumine dans les urines ne permet pas davantage d'affirmer l'intégrité rénale, que sa présence ne signifie obligatoirement lésion du parenchyme. Mais, en principe, une albuminurie doit faire craindre un accident rénal post-vaccinal et contre-indiquer l'injection.

La recherche de l'albumine dans les urines doit donc être systématiquement pratiquée avant chacune des injections vaccinales. Notre Maître, M. le Professeur SOHIER, a proposé que l'analyse d'urines soit effectuée plus particulièrement après une marche d'une durée plus ou moins longue, ou après les heures d'exercice afin qu'une fragi-

lité rénale, habituellement inapparente, soit révélée par la fatigue ainsi provoquée.

Par la même occasion, il serait souhaitable que la glycosurie fût également recherchée, au moins chez les sujets d'un certain âge, la contre-indication en pareil cas étant formelle.

En exceptant cette dernière suggestion, nous avons envisagé dans la mise en évidence des méïopragies viscérales presque uniquement l'étude d'une fragilité rénale antérieure.

Les troubles rénaux sont en effet au moins par leur fréquence les plus importantes manifestations organiques qui soient observées après la vaccination.

Notons toutefois que ces troubles ne relèvent pas toujours d'une méïopragie.

Le choc vaccinal peut dans certains cas se localiser sur le rein, sans qu'il soit besoin d'une lésion préexistante de celui-ci. L'anurie est un signe fréquent du choc, ou bien l'oligurie s'accompagnant généralement d'albuminurie. Ces troubles rénaux, symptomatologiques du choc, sont bénins, transitoires, et leur évolution rapide vers une guérison complète permet de les différencier des manifestations qui relèvent d'une méïopragie rénale dont le pronostic est plus grave, et qui seules méritent l'appellation de néphrite. Ces troubles transitoires sont de simples réactions, la néphrite constituant une véritable complication.

Dépistage d'une infection latente

Si l'élimination d'une méïopragie viscérale ou de système se heurte parfois à des difficultés insolubles par la clinique ou même par le laboratoire, le dépistage d'une infection latente, n'est pas moins délicate. Par définition même le sujet est porteur d'une infection occulte, indécidable, que la vaccination va brutalement réveiller. Il est facile, en parcourant l'exposé que nous avons fait des manifestations post-vaccinales, de se rendre compte de la fréquence des complications dues à l'exaltation d'un micro-organisme latent.

Après une phase d'incubation plus ou moins longue, quelques jours après l'injection vaccinale, se développe une infection plus ou moins typique par sa symptomatologie ou son évolution, et dont l'agent causal ne peut être qu'un microbe ou un virus réveillé par le vaccin. Il n'est pas utile de rappeler ces complications dont la pathogénie est évidente, mais dont la prévention est pratiquement impossible.

La thermométrie est une ressource qui peut exclure les sujets en période d'invasion d'une maladie infectieuse, mais n'élimine en aucune façon les infections latentes, qu'aucune ascension thermique ne vient dénoncer.

La seule notion d'épidémicité pourra donc indiquer au médecin vaccinateur les réserves qu'il jugera nécessaires, et les mesures collectives d'abstention auxquelles il devra se résoudre dans certains cas.

De même pourra-t-il remettre la vaccination à une date ultérieure, chez un convalescent de maladie infectieuse,

a fortiori s'il est trouvé porteur de germes. Précautions nécessaires, mais parfois inefficaces puisque M. DE MASSARY a observé une rechute de méningite cérébro-spinale 4 mois après guérison apparente.

Mise en évidence d'une sensibilisation

Nous avons vu l'importance que présentait, dans la pathogénie des manifestations post-vaccinales la sensibilisation du terrain aux protéines hétérogènes, constitutives du vaccin. Par elle seule cette sensibilisation peut expliquer une grande part des réactions proprement dites, les autres étant tributaires du choc protéinique banal plus rare, mais elle contribue, par les modifications humorales et tissulaires qu'elle entraîne, et l'état de moindre résistance qui en découle à favoriser l'apparition des complications en rapport avec le biotropisme ou une méiopragie tissulaire.

On a tendance, notamment sous l'influence de l'Ecole Américaine, à ranger dans le cadre de l'allergie, tous les phénomènes de sensibilisation analogue, qui contrairement aux manifestations anaphylactiques, ne s'accompagnent pas d'anticorps décelables dans le sérum sanguin (et ne peuvent, dès lors, être transmis passivement). Cet état allergique, s'il ne s'accompagne pas de la présence d'anticorps dans le sang, ne réside pas cependant en une simple modification réactionnelle du tissu mesenchymateux, mais est capable, le cas échéant, de se révéler par un choc humoral qui l'apparente aux manifestations les plus spécifiques de l'anaphylaxie (REILLY).

Ces états allergiques sont mis d'ordinaire en évidence par l'injection intradermique de l'antigène correspondant.

Il nous a donc paru utile de rechercher par un test analogue la sensibilisation des sujets soumis à la vaccination.

L'injection intradermique de 1/10 de cc. de vaccin T. A. B. dilué, devait provoquer chez les sujets sensibilisés l'apparition d'une réaction positive. Cependant, considérant la nature du vaccin, composé de bacilles typhiques et para-typhiques, tués par la chaleur, mais conservant leurs propriétés antigéniques spécifiques, nous nous sommes naturellement demandé si la réponse cutanée serait uniquement en rapport avec la sensibilisation protéinique de l'organisme, sans être masquée par des réactions plus complexes sous la dépendance d'une infection typho-paratyphique ou de l'immunité acquise contre les germes injectés.

Il était donc nécessaire, avant d'entreprendre nos recherches d'étudier les divers procédés, précédemment utilisés dans un but diagnostique ou immunologique, afin de comparer leurs résultats, apprécier leur valeur, et partant de déterminer l'intérêt et l'utilité de nouveaux travaux.

REACTIONS ALLERGIQUES ET INFECTION TYPHOÏDE

(Signification des tests cutanés)

La notion d'allergie révélée par VON PIQUET, après ses travaux sur la vaccination anti-variolique, permettait par l'étude des réactions cutanées de rechercher des tests nouveaux objectivant le comportement d'un organisme vis-à-vis d'une maladie infectieuse.

Ainsi s'expliquent de nombreuses réactions dont la valeur diagnostique est indéniable, telles les cuti et intradermo-réactions tuberculiniques, l'intradermo de Burnet dans la fièvre de Malte, celle d'Ito-Reenstierna dans le chancre mou, ou celle de Nocard dans la morve.

Ces résultats que le succès a favorisés pouvaient encourager d'autres recherches. Mais pour certaines maladies, principalement pour la fièvre typhoïde, les auteurs ont abouti à des conclusions discordantes. Il n'est pas nécessaire cependant d'insister sur l'intérêt que pourrait présenter une réaction digne de confiance, sans danger pour le malade et d'interprétation facile. Aussi les essais furent-ils nombreux, dont le dessein était de déterminer la valeur diagnostique des réactions allergiques dans la dothiénentérie.

Différentes méthodes ont été mises en œuvre dans ce but : ophtalmo, cuti ou intradermo réactions ont été pratiquées avec des antigènes divers. Nous les étudierons successivement.

CHANTEMESSE (41) le premier, en 1907, oriente ses investigations dans ce sens, appliquant le procédé d'ophtalmoréaction que CALMETTE avait préconisé pour la tuberculose. Il consistait en l'instillation dans le cul-de-sac conjonctival d'une « toxine » typhique préparée de la façon suivante :

Une suspension dans l'eau distillée de bacilles typhiques provenant d'une culture virulente de 20 heures sur gélatine, était portée à la température de 60°, puis centrifugée. Le culot de centrifugation était desséché dans le vide, et après addition de chlorure de sodium, broyé dans un mortier d'agate pendant 2 heures. A la poudre ainsi obtenue était

mêlée de l'eau distillée ajoutée goutte à goutte, dans la proportion de 10 gr. d'eau pour 3 gr. de poudre. La solution était alors portée à la température de 60° pendant 2 heures, puis mise pendant 3 jours au repos, interrompu de temps en temps par un chauffage d'une demi-heure à 60°. Le liquide surnageant était ensuite précipité dans 10 fois son volume d'alcool absolu. Le blanc coagulum ainsi formé était desséché dans le vide et 10 milligr. de ce précipité dissous dans 1 cc. d'eau distillée fournissaient une solution dont une goutte servait à chaque instillation.

Par ce procédé, CHANTEMESSE obtint des réactions positives sur 70 typhiques examinés, et 49 réactions négatives sur 50 témoins. Le résultat aberrant étant positif chez un tuberculeux qui « avait probablement eu la maladie 2 ans auparavant ».

La réaction positive se manifeste 2 ou 3 heures après l'instillation par une rougeur de la conjonctive, qui envahit rapidement la caroncule, s'accompagnant de larmoiements et généralement suivie d'une exsudation fibrineuse. Elle persiste plus de 24 heures, parfois même plusieurs jours, sans jamais devenir dangereuse toutefois.

La persistance de la réaction serait, d'après CHANTEMESSE, le meilleur signe de positivité, car chez les sujets normaux l'inflammation conjonctivale serait presque aussi constante que chez les typhiques, mais d'apparition éphémère. Cette fausse réaction prouve que le produit employé par CHANTEMESSE n'était pas réduit à ses seules propriétés antigéniques, mais pourvu d'un certain degré de nocivité toxique. Cependant cette méthode semblait mettre en évidence un état d'intolérance spéciale chez les typhiques qui se manifestait par une réaction plus virulente et prolongée.

Ces résultats, PREVEL (177) les confirmait en 1907 par la publication de 500 cas réunis pour la plupart dans le service de CHANTEMESSE. L'ophtalmo-réaction, d'après lui, a une grande valeur à cause de sa positivité constante dans la fièvre typhoïde, sa négativité dans les autres maladies fébriles, son accord avec le séro-diagnostic, et il conclut que sa persistance pendant plus de 48 heures signifie toujours fièvre typhoïde.

Dès lors de nombreux auteurs devaient reprendre ces recherches dont les premiers résultats s'avéraient si prometteurs. Cependant quelques mois à peine après CHANTEMESSE, KRAUS, LUSEMBERG et RUSS (108) avaient observé que la méthode n'était pas si concluante que ne l'avaient fait pressentir les travaux français.

Utilisant des extraits divers de bacilles typhiques, paratyphiques et de colibacilles ils observaient une inflammation conjonctivale aussi bien sur des sujets normaux que chez des typhiques ou d'autres malades et ils concluaient que la réaction, non seulement n'était pas spécifique, mais encore qu'elle était dénuée de tout intérêt pratique, et incomparablement inférieure au séro-diagnostic de Widal. Peut-être le travail de ces auteurs était-il sujet à critique puisqu'ils employaient un produit *différent* de celui que préconisait CHANTEMESSE et surtout ne s'inquiétaient pas de la persistance de la réaction pour établir leurs résultats.

En 1908, à l'étranger surtout, paraissent de nombreuses publications dont les principales sont celles d'ORSZAG, MERONI, MALISH, HAMBURGER, ZUPNIK, LINK.

ORSZAG (166) utilise une culture en bouillon de bacilles typhiques dont il s'est assuré de la virulence en les préle-

vant sur le cadavre. Après centrifugation le liquide opalescent qui surnage sert à pratiquer les instillations.

On conçoit aisément que ce produit ne devait pas manquer de propriétés toxiques (après repos de 3 semaines en injection intraveineuse de 1 cc. il peut tuer en 33 heures un lapin de 750 gr.). Cependant à la 24^e heure ORSZAG ne compte que 4 réactions positives sur 21 sujets non typhiques et 3 réactions positives sur 18 convalescents de fièvre typhoïde. Par contre l'ophtalmo-réaction donne 9 résultats positifs sur 15 sujets typhiques.

La lecture à la 6^e heure donnerait des résultats positifs chez tous les typhiques, 7 réactions positives chez les convalescents et 14 réactions positives chez les sujets normaux. Utilisant le même produit en *cuti*, sur un nombre de sujets plus limité, il obtient 2 résultats positifs sur 5 témoins et 3 sur 4 typhiques.

Ses conclusions concordent avec celles de CHANTEMESSE quoiqu'il y ait lieu de faire des réserves sur l'infailibilité d'une méthode qui déjà ne donne plus des résultats positifs que dans 60 % des cas chez les typhiques, sans qu'aucune raison satisfaisante, sinon la difficulté d'obtenir un produit stable, puisse expliquer le pourcentage négatif.

MERONI (146) à son tour, s'intéresse à l'ophtalmo-réaction mais utilise un produit différent :

Il précipite à l'alcool absolu une culture en bouillon de bacilles typhiques. Un gramme de ce précipité, desséché dans le vide et pulvérisé est dissous dans 10 cc. d'eau salée physiologique. 2 gouttes de cette solution sont instillées dans le cul-de-sac conjonctival.

Une autre méthode de préparation, analogue à la précédente mais comprenant un chauffage à 60° « pour voir si le

chauffage détruisait l'activité de la toxine » fut également employé par l'auteur et donne des résultats identiques.

Sur 18 sujets non typhiques l'ophtalmo-réaction fut douteuse dans 4 cas et franchement négative dans 14 cas. Par contre chez 18 typhiques elle était positive dans 13 cas et douteuse dans 5 cas. Ces résultats étaient lus 18 heures après l'instillation. Expérimentant avec un bouillon stérile chez des typhiques et des sujets sains, il obtint 2 réactions légères ne persistant pas au-delà de la 6^e heure sur 11 cas examinés.

Ses conclusions sont que l'ophtalmo-réaction peut être positive après 6 heures, non seulement chez les typhiques, mais aussi chez les sujets normaux, qu'elle persiste généralement chez les typhiques jusqu'à la 24^e heure au moins, enfin qu'elle peut donner des résultats utiles, sans apporter de certitude diagnostique.

MALISH (131) emploie un réactif préparé par MERCK selon la technique de CHANTEMESSE. La difficulté d'obtenir un produit stable ne lui avait pas échappé. « La toxine extraite d'un milieu de culture de virulence variable, dit-il, est évidemment variable, et même les cultures de même virulence ne donnent pas des toxines de même force. » MERCK lui fournit des « ampoules contenant 1/10 de la dose mortelle pour un cobaye de 250 gr. » Avant l'emploi, MALISH dilue cette dose dans 1/3 de cc. d'eau (VII gouttes) et utilise une goutte pour la réaction, soit donc 1/70 de la dose mortelle pour un cobaye.

Sur 66 typhiques il obtient 21 résultats positifs et sur 60 témoins 6 résultats positifs et 12 douteux.

Utilisant des quantités de toxine variables il constate

que la positivité, pas plus que l'intensité de la réaction ne paraissent dépendre de la dose employée. Ses conclusions qu'« il ne faut pas exiger d'un test nouveau plus que des vieux signes cliniques et des méthodes biologiques utilisées jusqu'à lui » marquent un certain scepticisme sur l'intérêt que peut présenter l'ophtalmo-diagnostic. Quant aux tentatives de *culi-réaction* qu'il put faire, elles le décurent par leurs résultats « nuls ou douteux ».

HAMBURGER (93) au contraire, toujours par le procédé de l'ophtalmo-réaction pour lequel il emploie une suspension de bacilles typhiques (3 milliards par cc.) publie des résultats optimistes : toujours positifs sur 37 typhiques examinés et toujours négatifs sur 15 témoins. Il essaye même d'établir un rapport entre la période de la maladie et l'intensité de la réaction, mais reconnaît que les renseignements fournis par l'ophtalmo-diagnostic à ce sujet sont illusoire. Toutefois la période fébrile est marquée, selon lui, par une conjonctivite particulièrement intense.

ZUPNICK (226) est d'un avis différent, et sans nier toute spécificité à la réaction, considère qu'elle ne présente aucun intérêt pour le diagnostic de la fièvre typhoïde. Utilisant une « toxine » semblable à celle de CHANTEMESSE il pratique l'*ophtalmo-réaction* sur 16 cobayes et 8 chiens auxquels il avait inoculé 16 heures auparavant par voie intrapéritonéale une émulsion de bacilles typhiques. Pour tous ces animaux il obtint des résultats négatifs. Les expériences suivantes furent faites sur un typhique et 4 témoins. L'ophtalmo-réaction fut positive chez 2 témoins, négative chez le typhique et les 2 autres témoins. Enfin pratiquant l'instillation conjonctivale sur 20 typhiques,

dans une 3^e série d'études, il constata 9 réactions positives. Sur 3 malades non typhiques, 2 eurent une réaction positive, et sur 4 sujets sains 3 réagirent avec intensité.

Poursuivant ses travaux, ZUPNICK entreprit l'étude de la *cuti-réaction* qui lui parut « moins fantaisiste » et lui permit quelques espoirs. Sur 4 typhiques, les réactions cutanées furent toujours positives, tandis qu'elles étaient passagères et peu importantes chez 3 témoins. Ce résultat est d'autant plus remarquable que les 3 témoins avaient présenté une ophtalmo-réaction positive !

R. LINK (125) pratique des *cuti-réactions* chez 14 sujets dont 9 typhiques et 5 témoins, inoculant des bacilles typhiques para B et colibacilles, tués par la chaleur. Il obtint chez 8 typhiques un érythème plus ou moins intense, parfois accompagné d'œdème, qui caractérise la réaction positive. Celle-ci est négative chez 3 des 5 témoins et faible chez les 2 autres.

Il constate que l'intensité de la réaction est souvent en rapport avec le taux de l'agglutination pour le microbe correspondant et conclut que la valeur diagnostique de la cuti n'est pas sans intérêt.

L'année suivante DECHAN (57) confirmait cette opinion. FLOYD et BARKER (69) s'intéressent également à la *cuti-réaction*, puis reprennent les travaux d'HAMBURGER sur l'*ophtalmo-diagnostic*. Considérant que le réactif utilisé par cet auteur est « trop fort », ils emploient une préparation similaire, diluée au 1/3 et contenant un milliard de bacilles typhiques par cc. Leurs résultats sont favorables à la réaction puisqu'ils sont positifs 89 fois sur 93 typhiques et 4 fois seulement sur 24 témoins.

Vers la même époque BECKERS (15) entreprend à son tour des recherches sur l'ophtalmo-réaction, mais utilisant le produit décrit par CHANTEMESSE, il note 6 résultats positifs chez des sujets sains. Il conclut que la « toxine » est trop forte et la dilue au 1/10. Après cette correction, BECKERS obtient 7 résultats positifs sur 8 cas de fièvre typhoïde et des résultats négatifs chez « plusieurs sujets sains ». Chez 9 convalescents il constate 6 résultats positifs, 1 douteux, 2 négatifs.

C'est en 1909 également que CHAUFFARD et TROISIER (45) voulant reproduire expérimentalement les taches rosées lenticulaires introduisent *dans le derme* de malades la « toxine » préparée par MERCK et qu'avait déjà utilisée MALISH dans ses recherches sur l'ophtalmo-réaction.

Utilisant des doses variées CHAUFFARD et TROISIER ont cherché sur 10 typhiques et 54 sujets sains, si *l'intra-dermo-réaction* pouvait servir au *diagnostic* de la dothiérénthérie. Mais ils constatèrent que « même avec les doses les plus faibles on pouvait obtenir dans certains cas une petite nappe congestive locale » chez des sujets sains, et quoique chez les typhiques les réactions fussent plus intenses « le procédé leur parut trop sensible pour pouvoir donner des résultats pratiques ».

CHEURLOT (46) l'année suivante reprit ces travaux. Il emploie une suspension dans l'eau physiologique à 7/00 de bacilles d'Eberth tués par la chaleur (120° pendant 1/4 d'heure). Cette suspension est diluée à raison de 1 goutte pour 8 gouttes d'eau distillée.

Reprenant l'étude de l'intra-dermo-réaction avec une « exotoxine » il trouve 5 réactions positives sur 7 typhiques et 2 réactions positives sur 6 témoins.

Enfin expérimentant une « endotoxine » il constate 3 résultats positifs et 3 très douteux sur 6 typhiques et 4 résultats positifs sur 7 témoins.

En 1912, AUSTRIAN (12) reprend l'étude de l'ophtalmo-réaction dans la fièvre typhoïde et fait des recherches sur sa valeur comme moyen de diagnostic. Dans une première série d'expériences, sur un nombre limité de sujets, il utilise la « toxine » de CHANTEMESSE, et sur 5 cas de fièvre typhoïde observe 2 réactions négatives. Il prépare alors un autre réactif, qui essayé sur un des typhiques qui avaient répondu négativement à la toxine de CHANTEMESSE, donne un résultat positif.

Cette nouvelle « toxine » est préparée selon une méthode analogue à celle de CHANTEMESSE, mais elle provient de 18 souches différentes de bacilles typhiques ensemencées sur bouillon ordinaire et elle est 3 fois plus diluée.

Sur 75 typhiques, l'ophtalmo-réaction est positive dans 71 cas, négative dans 4.

Par contre, sur 15 convalescents, 3 seulement présentent une réaction positive. Enfin chez 190 sujets sains ou atteints d'une autre maladie que la fièvre typhoïde, AUSTRIAN conclut à 190 résultats négatifs. L'examen attentif de ses tableaux montre cependant que chez plusieurs d'entre eux furent observés des signes d'inflammation conjonctivale assez persistants et des exsudats fibrineux ou même purulents.

L'auteur affirme la grande spécificité de la réaction et sa haute valeur diagnostique. « Ses avantages sont sa simplicité, sa rapidité, son innocuité pour le malade. Elle est plus intéressante et plus précoce que le séro-diagnostic. »

L'année suivante, GAY et FORCE (73) donnent un grand regain d'intérêt à ces recherches en invoquant l'intra-dermo et la cuti-réaction comme moyen de déterminer l'activité de défense de l'organisme contre la fièvre typhoïde, ou l'*immunité post-vaccinale*. ZUPNIK déjà avait émis la possibilité que la réaction positive chez les sujets sains en apparence pouvait indiquer le contact de l'individu avec le bacille typhique et l'immunité consécutive (?) et expliquait ainsi les résultats positifs qu'il avait observés chez 3 médecins n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde mais travaillant dans un laboratoire et dans un service de maladies contagieuses.

Toutefois il avait émis cette hypothèse sans essayer d'en vérifier l'exactitude. GAY et FORCE dirigent leurs recherches dans ce sens et leurs premiers travaux furent effectués avec une « typhoïdine » préparée de la même manière que l'ancienne tuberculine de KOCH. La solution est précipitée par l'alcool, lavée à l'alcool-éther, desséchée dans le vide, puis la poudre obtenue est émulsionnée dans une solution de sérum physiologique additionnée de phénol.

Ce réactif, appliqué sur la peau après scarification fournit 20 cuti positives sur 21 sujets ayant eu la fièvre typhoïde, 35 cuti négatives sur 41 sujets sains et 34 cuti positives sur 40 sujets vaccinés. Dans l'esprit de GAY et

FORCE cette cuti-réaction serait un indice de l'immunité antityphique. Elle indiquerait plus exactement une infection antérieure.

L'année suivante GAY avec la collaboration de FORCE (74) puis de CLAYPOLE (72) continue l'étude systématique de la question et toujours avec le même produit, publie des résultats positifs dans 95 % des cas de typhoïde.

NICHOLS (160) peu de temps après, reprend les travaux de GAY, mais ne confirme pas ses résultats. Pour lui l'*intra-dermo-réaction* n'indique rien de plus que la *sensibilisation* de l'organisme aux protéines typhiques, ce qui apparemment n'est pas une preuve d'immunité.

PULAY (178) donne des résultats qui concordent avec ceux que GAY avait précédemment publiés et KILGORE (107) émet la même opinion favorable.

Cependant BERGE et KOLMER (17) en 1916 utilisant la « typhoïdine » et un bouillon simple ayant subi les mêmes préparations comme témoin, observent les réactions suivantes :

Sur 10 sujets ayant eu la fièvre typhoïde, l'*intra-dermo-réaction* est positive 6 fois. Sur 10 sujets n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde et non vaccinés contre elle, la réaction est positive 2 fois, sur 22 sujets vaccinés, l'*intra-dermo* est positive 10 fois.

Ces résultats ne sont pas d'une netteté absolue constatent les auteurs américains. Leur interprétation est très difficile. Il faut considérer cette réaction comme une preuve que l'individu a été en contact avec une protéine bacillaire, et y a été sensibilisé. Mais pour qu'elle soit un test d'immunité il faut qu'elle coïncide avec la présence

d'anticorps dans l'organisme. Cette coïncidence n'est pas obligatoire.

La même année, AUSTRIAN et BLOOMFIELD (13) nient toute valeur à l'intra-dermo-réaction, quel que soit le but proposé.

En 1917 GAY publie de nouveaux travaux avec la collaboration de LAMB (75) et se montre moins affirmatif que dans ses précédentes recherches. Il admet que les résultats positifs au cours de la fièvre typhoïde peuvent se réduire à 75 % des cas et que, d'autre part, les réponses positives chez des sujets normaux « en apparence » peuvent atteindre 14 % des cas (sur 21).

Ce n'est que 5 ou 6 ans plus tard que la méthode de l'intra-dermo-réaction est pratiquée en Europe, où MONTAGNANI (152) en 1923 expérimente en utilisant des filtrats de culture en bouillon de 30 jours de bacilles typhiques, et de para A et B. Ses essais sur 40 typhiques, 10 para A, 11 para B et 65 témoins sont peu concluants. L'auteur italien pense que la réaction n'est pas spécifique et ne peut être utilisée dans un but diagnostique.

M^r KENDRIK (151) en 1923 publie les résultats de son expérimentation sur 48 typhiques, convalescents ou porteurs de germes. D'après lui, l'intra-dermo serait positive dans 100 % des cas de fièvre typhoïde et chez les porteurs de germes, négative chez les sujets sains et les convalescents.

En 1925 en France, COSTA, BOYER et GIRAUD (51) inoculent dans le derme de leurs malades un produit qu'ils obtiennent à partir d'une culture de bacilles typhiques en bouillon, portée 3 semaines à l'étuve à 37°, puis filtrée sur bougie Chamberland L3 et chauffée au bain-marie à

l'ébullition pendant 20 minutes. Ce filtrat est utilisé pur ou dilué au 1/10, au 1/20, plus rarement au 1/50 dans l'eau physiologique.

L'intra-dermo-réaction est positive chez tous les sujets atteints d'autres maladies que la fièvre typhoïde (11 cas), chez tous les convalescents de dothiéntérie (12 cas), « elle est négative chez les typhiques, et d'autant plus que l'ataxo-adynergie est plus marquée ». Elle devient positive dès la défervescence et devient très positive au cours de la convalescence.

GLOUKHOFF, avec la collaboration de PREOBRAJENSKAIA et SADOWSKI (81) en 1928 publie les résultats qu'il obtient par l'injection intradermique d'une endotoxine préparée de la façon suivante :

Une émulsion de culture typhique de 24 heures, de « toxicité connue » renfermant un milliard de germes par cc. est additionnée d'une solution de potasse à 5 p. 100 dans la proportion de 5 cc. de cette dernière pour 100 cc. d'émulsion. Après 24 heures de séjour à 37° on ajoute au mélange la même quantité de potasse. Après 48 heures le mélange est neutralisé avec de l'acide acétique, puis filtré. Le liquide obtenu, légèrement opalescent, dilué dans de l'eau physiologique (1 p. 2) est injecté à la dose de 0,01 cc. de la même solution portée à 100° pendant 8 heures.

La réaction positive, caractérisée par l'apparition d'une rougeur, suivie d'une infiltration légèrement douloureuse, s'observe dans la proportion de 75 à 92 % chez les typhiques atteints d'une forme moyenne ou légère. Mais elle est négative lorsque la maladie est particulièrement grave. Ces observations sont faites sur 519 typhiques. Sur 245 malades autres que typhiques, la réaction est toujours

négative à l'exception de 4 cas. Chez les convalescents et les porteurs de germe elle est positive.

Poursuivant ses recherches sur « 226 personnes, vivant dans les foyers typhiques » GLOUKHOFF obtient une réaction positive dans 66 % des cas, et sur 369 hommes vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène (égouts) il trouve 60 % de réponses positives.

Ces résultats confirment ceux qu'il avait déjà publiés en 1926 (80) où sur 222 cas de fièvre typhoïde il obtenait une intra-dermo-réaction positive dans 92,7 % des cas. La réaction était négative dans les cas très graves.

GLOUKHOFF conclut que l'intra-dermo apporte une aide précieuse au diagnostic de la dothiéntérie, et qu'elle est très utile pour le dépistage des porteurs de germes.

En 1926 ALISSOF et MOROSKIN (4) utilisant un « vaccin phéniqué » obtenaient des résultats analogues. Sur 104 typhiques ils notent de 70 à 97 % de réactions positives, tandis que 5 sujets sains seulement sur 158 examinés réagissent positivement.

Tous ces auteurs poursuivent leurs investigations dans l'espoir de trouver une réaction qui soit une *certitude diagnostique*. C'est ce dessein qui inspire encore HABABOU SALA en France et TRAVAGLINI en Italie qui vers la même époque (1927) aboutissent à des résultats curieusement opposés.

HABABOU SALA (91) prépare un antigène polymicrobien et polyvalent dans les proportions de 9 souches d'Eberth, 4 souches de para B et 2 souches de para A. Les bacilles provenant de cultures de 24 heures sur gélose sont lavés et tués au formol. Ils sont ensuite mis en ampoules à un taux très élevé de telle sorte que 1/20 cc. contienne environ 20 millions de bacilles.

Sur 30 cas de fièvre typhoïde il obtient 30 résultats positifs et 2 sujets sains, ayant eu la dothiéntérie plusieurs années auparavant réagissent aussi positivement. Par contre 9 sujets vaccinés donnent 8 réponses négatives et 14 sujets non vaccinés présentent tous une intra-dermo nulle.

Aussi HABABOU SALA conclut-il que « l'intra-dermo-réaction est positive chez les typhiques, ou chez un individu qui a eu cette affection même plusieurs années auparavant. L'intra-dermo est négative chez le sujet indemne de cette affection ou même vacciné (?) ou ayant une toute autre affection ». De plus cet auteur remarque que chez les sujets ayant une immunité naturelle, tels les tous jeunes enfants, la réaction se manifeste par un érythème discret et passager.

De son côté TRAVAGLINI (212) reprenant les travaux de MONTAGNANI, utilise comme réactif une émulsion de bacilles typhiques d'une culture de 24 heures sur gélose, stérilisée par chauffage d'une heure à 56°. L'émulsion contient 50 millions de germes par cc. L'antigène utilisé par TRAVAGLINI est plus faible que celui d'HABABOU SALA, mais préparé par une méthode analogue il en diffère essentiellement par le fait qu'il est monovalent et monomicrobien.

Cependant sur 14 témoins, l'auteur italien note 14 réactions positives, et sur 27 typhiques, seulement 3 réactions positives. Ces résultats le mènent donc à conclure qu'une réaction négative chez un malade serait en faveur du diagnostic de dothiéntérie, en accord avec les observations précédemment citées de COSTA, BOYER et GIRAUD, et celles de FLEISHER et TIERNEY (68), celles d'HARROLD et

TRAUT (94) qui, utilisant des filtrats microbiens obtiennent chez des typhiques des intra-dermo négatives pendant la période fébrile de la maladie.

L'étude des réactions allergiques au cours de la dothiérémie avait donc tenté de nombreux chercheurs, mais aucun n'avait pu mettre au point une méthode précise permettant un diagnostic précoce et certain.

En 1929 ARLOING, DUFOURT et PUJOS (7) font table rase des travaux précédents. Par analogie avec les réactions de Schick et de Dick, ces auteurs ont pensé que l'intra-dermo à la toxine typhique était susceptible d'apporter des renseignements sur la *réceptivité* ou l'*immunité typhoïdiques*.

Ils utilisent pour leurs recherches, soit des filtrats sur bougie Chamberland L3 chauffés 1 heure à 58°, de cultures de bacilles typhiques en bouillon ordinaire, vieilles de 8 jours, soit des filtrats de cultures lysés partiellement par un bactériophage et obtiennent avec ces deux produits des résultats comparables. Des contrôles témoins sont pratiqués avec le même bouillon filtré, mais non ensemencé. Ils se sont toujours montrés négatifs.

16 typhiques adultes ont tous présenté du 5^e au 20^e jour de leur maladie une intra-dermo positive.

9 typhiques enfants ont réagi négativement dans 3 cas, où il s'agissait de formes très prolongées, arrivées à la période décroissante. Chez les convalescents l'intra-dermo est très variable dans son expression, ce qui s'expliquerait par les différences individuelles dans l'établissement de l'immunité. Sur 13 cas on note 9 réponses positives, dont 3 légèrement et 1 très légèrement. Sur 7 anciens typhiques la réaction est 5 fois positive et 2 fois négative.

Tous les sujets n'ayant pas eu la fièvre typhoïde et n'ayant pas été vaccinés présentent une intra-dermo positive. Enfin les vaccinés, soit au lipo-vaccin, soit au T. A. B. chauffé, sur 21 cas ont réagi seulement 3 fois.

Ces auteurs concluent donc que « les faits s'accordent dans l'ensemble pour démontrer qu'il y a une analogie évidente avec la réaction de Schick, la réaction de Dick et la réaction à la toxine typhique ».

LEMIERRE a écrit : « On a tendance à ne publier que les réussites mais, tantôt pour ne pas être taxé de scepticisme ou même de maladresse, tantôt pour ne pas froisser certaines convictions et ne pas décourager les chercheurs, on fait le silence sur les échecs : » On ne peut donc que savoir gré à MM. ARLOING et DUFOURT de revenir sur leurs conclusions précédentes. En effet, publiant les résultats de nouvelles recherches, ces auteurs avec la collaboration de MM. MEERSSEMAN et PUJOS (8) observent chez des sujets sains n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde une intra-dermo positive dans 83 % des cas. Quelques typhiques contrôlés présentent également une réaction positive. Sur 4 convalescents l'un réagit positivement, 2 faiblement, le 4^e négativement. Sur 16 anciens typhiques dont la maladie date de 3 à 29 ans, 9 réactions sont positives, 7 négatives.

Enfin chez les vaccinés les résultats ont été nettement discordants avec ceux qu'avaient fournis les précédents travaux. Chez la plupart d'entre eux l'intra-dermo a été positive, ou même est devenue positive alors qu'elle était négative avant la vaccination. « En somme (telle est la conclusion de ces auteurs), les hypothèses qui ont été dé-

fendues tour à tour quant à la valeur de l'intra-dermo aux toxines typhiques, paraissent difficilement conciliables avec les faits observés. Il semble que des réactions d'allergie, telles que celles qui suivent une vaccination insuffisante, viennent s'imbriquer avec les réactions d'immunité et rendent de ce fait la lecture des résultats d'une interprétation difficile et peu sûre. »

En 1929 DELALANDE (58) consacrant sa thèse à l'allergie typhique reprend l'étude des intra-dermo-réactions. Il utilise dans une première série d'expériences une émulsion de « protéines brutes » obtenue de la façon suivante :

Des bacilles typhiques d'une culture de 24 heures sont émulsionnés dans du sérum physiologique, centrifugés et desséchés dans le vide sulfurique, puis broyés dans un mortier d'agate pendant une heure, après addition de 40 % de chlorure de sodium. De l'eau distillée est ensuite ajoutée en goutte-à-goutte pour obtenir une solution isotonique qui est laissée 24 heures à la glacière, puis centrifugée. On obtient ainsi une solution opalescente, mais qui est nocive et provoque toujours en injection dans le derme une réaction inflammatoire. Elle est donc mise à l'étuve pendant 20 jours après addition de formol dans la proportion de 3 p. 100.

Avec ces « protéines brutes » sur 70 sujets typhiques, DELALANDE observe 12 I. D. négatives, 41 I. D. positives, 17 I. D. très positives. Sept typhiques réagissent tous intensément, ainsi que 2 convalescents.

Le grand nombre de réactions positives chez des sujets normaux incite DELALANDE à modifier son réactif qu'il traite par l'acide acétique. Après centrifugation le liquide surnageant est neutralisé et utilisé pour une nouvelle série d'expériences dont voici les résultats :

Sur 65 sujets sains, 40 réactions sont négatives, 7 douteuses, 18 positives. Sur 51 typhiques ou paratyphiques 39 réactions sont nettement positives, 4 douteuses, 8 négatives. Chez 8 typhiques graves les intra-dermo-réactions sont nulles 5 fois et très faibles 3 fois. Cette remarque avait déjà été formulée par GLOUKHOFF. Pour DELALANDE, l'intra-dermo-réaction met en évidence chez le typhique un état d'allergie qui fait défaut dans les formes graves. Elle pourrait de ce fait constituer un élément de pronostic de haute valeur « abstraction faite de toute considération théorique ce serait peut-être là les modifications les plus utiles qu'elle puisse fournir, étant donné qu'elle n'est pas rigoureusement spécifique ».

Recherchant la valeur de l'intra-dermo-réaction comme test d'immunité LE BOURDELLES (114) en 1929 utilise des filtrats de culture de bacilles typhiques, de para A, B et de para C, vieilles de 8 jours, chauffées à 58°. Une réaction témoin est chaque fois pratiquée avec un bouillon neuf chauffé.

27 sujets normaux ont donné des réactions positives, 48 sujets vaccinés ont présenté 42 réactions positives, 4 réactions illisibles, 2 réactions négatives. Aussi cet auteur conclut-il que l'intra-dermo-réaction *n'est pas un test d'immunité anti-toxique*.

Enfin en 1933, MM. ARLOING et DUFOUT en collaboration avec P. E. MARTIN (9) publient les résultats de nouveaux travaux. Ils utilisent cette fois les protéines constitutives du bacille d'Eberth dégradées à l'état d'ultra-peptones.

Pratiquée sur 14 typhiques, l'intra-dermo-réaction est toujours très positive. Par contre elle est négative chez

25 adultes et chez 4 enfants sains. Chez 6 anciens typhiques elle est négative 4 fois, positive 2 fois.

Enfin consultée au cours de différentes maladies infectieuses elle répond négativement dans la très grande majorité des cas. Les auteurs ont pu conclure que cette réaction semblait *spécifique de l'infection typhique*.

Quelles conclusions d'ensemble peut-on tirer de ces travaux ? Les recherches ont été nombreuses. Tout d'abord elles se sont adressées à la réaction que CHANTEMESSE avait préconisée. Mais l'*ophthalmo-diagnostic* devait céder la place à l'*intra-dermo-réaction* à laquelle se sont consacrés les travaux récents sur l'allergie typhique. La *cuti* avait retenu l'attention de quelques rares chercheurs, de LINK en particulier, mais les réponses qu'elle a fournies étaient peu satisfaisantes. La technique des injections intra-dermiques, beaucoup plus sensibles et beaucoup plus fidèles a condamné sur ce terrain la pratique de la scarification.

Ainsi donc, successivement l'*ophthalmo-réaction*, puis l'*intra-dermo-réaction*, accessoirement la *cuti-réaction* ont été utilisées dans le dessein presque unique de déterminer un nouvel élément de diagnostic dans la fièvre typhoïde. Les travaux de VON PIRQUET permettaient d'espérer que les typhiques devaient réagir à la sollicitation des protéines bacillaires typhiques, par analogie avec le phénomène de Koch qui exprime « la sensibilité des téguments aux protéines bacillaires et non l'effet nécosant de la tuberculine ou de toute autre substance toxique qui serait libérée au cours de la réaction ».

Les premiers auteurs qui se sont attachés à mettre en évidence cet état allergique, croyaient cependant qu'il

était nécessaire que l'antigène fût toxique, et ORSZAG précise que son réactif pouvait tuer un lapin de 750 gr. en 33 heures en injection intra-veineuse. Il faut admettre, semble-t-il, que de nombreuses réactions dites positives devaient être la conséquence d'une irritation locale produite par la nocivité d'un antigène impur.

Pour ces auteurs l'intra-dermo devait donc être positive chez les typhiques, négative chez les sujets normaux.

Puis GAY et FORCE ont pensé que l'intra-dermo-réaction pouvait être utilisée pour déterminer l'état d'immunité chez un sujet ayant eu la fièvre typhoïde, ou vacciné contre cette maladie. Cette idée que devaient reprendre ARLOING et DUFOUT, puis LE BOURDELLES était suscitée par l'intérêt que présentaient des réactions analogues, en particulier celle de Schick. Ces auteurs ont donc envisagé l'intra-dermo-réaction à la toxine typhique comme une réaction immunologique, positive chez les seuls sujets réceptifs à la dothiéntérie et négative chez les immuns naturels ou vaccinés.

Les résultats obtenus sont d'une divergence telle que la diversité des produits employés ne paraît pas devoir entièrement l'expliquer. Il est difficile d'admettre qu'un antigène puisse être différent d'un autre antigène, si tous deux sont préparés à partir de bacilles typhiques selon une méthode analogue, au point que les réponses cutanées qu'ils sollicitent soient absolument contradictoires. Rares ont été les expériences renouvelées avec un réactif employé précédemment ; cependant BECKERS utilisant la « toxine » de CHANTEMESSE, obtient des résultats nettement

opposés à ceux qu'avait noté CHANTEMESSE lui-même. Plus tard AUSTRIAN faisait la même remarque.

FLOYD et BARKER reprenant les travaux d'HAMBURGER ne peuvent se servir du même produit qu'ils jugent trop fort et le diluent au $1/3$.

BERGE et KOLMER utilisant la « typhoïdine » de GAY ne sont pas d'accord avec lui dans leurs résultats. Et GAY lui-même dans ses secondes expériences ne confirme pas absolument les conclusions qu'il avait primitivement émises.

ARLOING et DUFOUT dans leurs secondes observations n'ont pu maintenir intégralement leurs premiers résultats.

Un exemple bien démonstratif enfin est le cas de HABABOU SALA et de TRAVAGLINI qui, utilisant des antigènes semblables aboutissent à des résultats absolument opposés. Dans ce cas particulier la plus ou moins grande violence du réactif peut-elle être invoquée ? Il est vrai que TRAVAGLINI utilisait une suspension de bacilles 8 fois moins concentrée que celle employée par HABABOU SALA et cela pourrait expliquer que ses réactions fussent négatives chez les typhiques, mais comment trouver dans ce fait la raison de leur positivité chez les sujets sains.

L'intra-dermo-réaction paraît donc essentiellement variable dans son expression suivant les produits utilisés et les différents auteurs qui l'ont mise en œuvre. Mais elle est également inconstante pour chaque série des travaux publiés, envisagés séparément, et presque jamais ne donne des résultats d'une certitude suffisante.

Il y a dans les nombreuses observations que nous avons réunies beaucoup de réactions atypiques :

KOLMER et BERGE obtiennent des résultats négatifs dans 40 % des cas, et DELALANDE dans 16 % des cas chez les typhiques. CHEURLOT note un pourcentage de 25 à 50 et GLOUKHOFF de 10 à 25.

ARLOING et DUFOURT, même dans leurs premières recherches, n'observent que 86 % de réactions positives chez les vaccinés, et LE BOURDELLES 87 %.

Quel que soit le but poursuivi l'intra-dermo ne répond pas avec constance.

Inversement elle se manifeste parfois à contre-sens et des sujets normaux en apparence présentent des réactions positives.

La lecture de l'*intradermo* (ou de la cuti ou de l'ophtalmo-réaction) est sans doute d'interprétation délicate et les « *fausses réactions* » pourraient permettre une élimination facile des cas discordants. Peut-être faut-il même étudier avec circonspection des résultats trop favorables qu'une interprétation involontairement partielle pourrait avoir accumulés.

Les statistiques les plus importantes et les travaux les mieux étudiés précédemment cités, par comparaison autorisent cette remarque.

Ainsi aucun des travaux que nous avons rappelés n'a pu aboutir à des conclusions fermes, et la meilleure preuve en est l'incessant renouvellement.

L'*intra-dermo-réaction* dans ses expressions n'a pas rendu ce qu'on attendait d'elle. Faut-il admettre qu'elle traduit une *intolérance* de l'organisme, sans rapport avec

l'infection ou l'immunité typhiques, puisque ce sont là les deux seuls aspects de la question qui aient été étudiés.

NICHOLS avait conclu qu'elle n'exprimait rien d'autre que la sensibilité de l'organisme aux protéines constitutives du bacille d'Eberth. Mais cette sensibilisation ne signifie pas fièvre typhoïde, pas davantage immunité.

ARLOING a parfaitement noté au cours de ses recherches la part de l'allergie dans le déterminisme des réactions positives. TEISSIER, dans son mémoire, publié avec REILLY, RIVALIER, CAMBESSEDES et DELALANDE (205) a donné les raisons pour lesquelles il considérait l'épreuve de l'intra-dermo-réaction comme une réaction d'ordre allergique et non d'ordre toxique. Elles sont les suivantes :

— possibilité d'obtenir une réaction positive avec des extraits rendus atoxiques ;

— apparition précoce de la réaction, comme dans les autres tests d'allergie ;

— indépendance entre la quantité d'antigène injecté et l'étendue de la réponse inflammatoire.

— absence dans le sérum des sujets qui ne réagissent pas de substance capable d'annihiler la réaction chez un sujet sensible.

DELALANDE pense que « le conflit de l'organisme, si discret soit-il (au point de ne créer qu'une affection inapparente) peut déterminer l'apparition de phénomènes d'allergie » et se trouve donc d'accord avec GLOUKHOFF qui dans les résultats de son enquête trouve 60 % d'intra-dermo-réactions positives chez des sujets vivant dans des conditions d'hygiène défectueuses. Mais, moins convaincu de la spécificité de la réaction, DELALANDE admet que l'orga-

nisme a pu se sensibiliser au contact de protéines bacillaires, possédant une fraction antigénique commune avec les protéines typhiques. Cette théorie expliquerait, d'après cet auteur, l'apparition des réactions paradoxales.

Une telle interprétation est basée essentiellement sur le fait que, à la suite de GERNEZ (77), il a pu, en pratiquant simultanément des intra-dermo-réactions avec des protéines extraites des bacilles paratyphiques et des colibacilles, noter des réponses presque constamment identiques.

Ce qui conduirait à admettre avec GERNEZ qu'il existe une série de microbes intestinaux qui seraient capables de produire des phénomènes de sensibilisation identiques. Bien que les recherches récentes sur la constitution antigénique des *Salmonella* et autres bactéries gram-négatives, en particulier celles en France de BOIVIN, n'aient pas à notre connaissance montré de parenté antigénique entre les antigènes glucidolipidiques des *Salmonella* et ceux du colibacille, nous pensons qu'il faut admettre, jusqu'à plus ample informé, l'existence de « co-sensibilinogènes » (GERNEZ) dans les *Salmonella* et autres bactéries intestinales.

En admettant que l'intra-dermo-réaction traduise l'état spécial d'un organisme qui a déjà été en contact avec les protéines typhiques, ou avec les protéines de toute le groupe des microbes intestinaux, pathogènes ou non, les réponses qu'elle a fournies dans tous les travaux que nous avons rappelés montrent que cet état n'est lié, ni à l'infection, ni à l'immunité spécifiquement typhiques.

Chez les vaccinés, chez les dothiéntériques, chez les convalescents dans tous les cas, cette réaction est tantôt positive, tantôt négative. Un sujet peut s'être sensibilisé sans avoir jamais eu la fièvre typhoïde et sans s'être immunisé contre elle.

Il est possible que la réaction cutanée traduise en certains cas l'immunité ou l'infection typhique, mais cette réponse est masquée par celle, plus vigoureuse, que fournit la sensibilité de l'organisme aux protéines bacillaires. L'intra-dermo est souvent peut-être en rapport avec deux phénomènes distincts qui sont révélés par le même réactif, qui, semble-t-il, contient toujours des protéines typhiques, quelque soit le mode de préparation utilisé, au moins à l'état d'ultra-peptones. Mais celles-ci conservent leur spécificité protéinique.

En résumé :

Les travaux de nombreux auteurs ont abouti à des résultats divergents et souvent contradictoires.

L'intra-dermo-réaction fournit des réponses qui ne sont en rapport, ni avec l'infection, du moins évolutive ou patente, ni avec l'immunité typhiques.

Elle paraît étroitement liée à une sensibilisation spéciale de l'organisme aux protéines constitutives des bacilles typhiques et paratyphiques, peut-être également de bactéries intestinales non spécifiques (colibacilles).

Il était donc logique de rechercher si les résultats fournis par les intra-dermo-réactions aux antigènes typho-paratyphiques pouvaient faire prévoir les réactions vaccinales, dans la mesure où celles-ci sont en rapport avec

une sensibilisation préalable de l'organisme.

Plusieurs auteurs, dont certains ont été déjà cités dans notre étude d'ensemble sur les tests cutanés, ont admis que l'organisme répondait de la même façon à l'introduction dans le derme ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, d'antigène typho-paratyphique et ont proposé d'utiliser l'intra-dermo-réaction pour déceler l'hypersensibilité éventuelle des sujets soumis à la vaccination.

Mais quand on se reporte aux travaux publiés, on constate que, du moins à notre connaissance et dans la mesure où les circonstances actuelles nous ont permis des recherches bibliographiques, très peu ont confronté chez le même sujet les résultats fournis par l'intra-dermo-réactions et les réactions constatées au cours de la vaccination antitypho-paratyphique.

Il est en effet toute une série de recherches, dont certaines ont déjà été rapportées, où les auteurs ont bien pratiqué chez les mêmes sujets des intra-dermo-réactions et des vaccinations, mais uniquement pour étudier les modifications que pourrait apporter la vaccination au comportement des tests cutanés.

Ainsi GAY et FORCE (74), FORCE et STEVENS (1), ALSTAEDT (5), KOLMER et BERGE (17), REILLY, RIVALIER, CAMBESSEDES et DELALANDE, DELALANDE, ARLOING, DUFOUT, MEERSSEMAN et PUJOS (8), REITANI (186) ont fait des intra-dermo-réactions chez des sujets soit seulement après la vaccination, soit avant et après celle-ci.

(1) FORCE et STEVENS, Further studies on typhoidin (*Arch. of Int. Med.*, mars 1917).

Les résultats de ces recherches ne sont pas d'ailleurs toujours concordants. Beaucoup notent la positivité fréquente des intra-dermo-réactions après la vaccination (GAY et FORCE, FORCE et STEVENS), la rapprochent de la positivité observée chez d'anciens typhiques, et l'opposent à la négativité des tests cutanés, ou au faible pourcentage des réactions positives, chez le sujet normal (ALSTAEDT, KOLMER et BERGE, REILLY et ses collaborateurs). ARLOING, DUFOUT et PUJOS (7) constatent que l'intra-dermo-réaction au filtrat de culture typhique est positive avant vaccination et négative après, tandis que REILLY reprenant des essais faits dans des conditions analogues, observe une persistance ou une accentuation de la positivité après vaccination. REITANI (186) qui avait noté 92 % de réactions négatives au filtrat de cultures typhiques injecté dans le derme avant vaccination constate qu'après celle-ci 72 % de réactions sont devenues positives. Mais aucun des auteurs précités ne donne d'indications sur les réactions locales ou générales observées au cours des vaccinations effectuées à l'occasion de leurs recherches.

TEISSIER, REILLY, RIVALIER, CAMBESSEDES et DELALANDE, dans leur remarquable mémoire sur l'immunité typhique écrivent : « L'usage des intra-dermo-réactions avant et après la vaccination permettra de réduire l'importance des doses ou le nombre des injections chez les sujets naturellement hypersensibles vis-à-vis de l'antigène typhique. Il existe un parallélisme rigoureux entre l'étendue des réactions locales déterminée par l'injection de bacille d'Eberth tué ou de ses extraits dans la peau, et

l'intensité des accidents généraux engendrés par l'inoculation sous-cutanée des mêmes substances.

Les réactions fébriles que l'on a reprochées à la vaccination typhique d'occasionner ne sont donc pas l'expression d'un choc protéinique banal, elles sont dans l'immense majorité des cas, *le résultat d'un conflit spécifique chez des individus déjà en état d'allergie* (celui-ci dépendant d'une infection éberthienne antérieure connue ou méconnue, ou bien encore d'un phénomène de co-sensibilisation par des germes plus ou moins apparentés au bacille d'Eberth). »

Mais ces auteurs ne donnent pas d'observations comportant le contrôle de ce parallélisme entre les tests cutanés et les réactions vaccinales chez un même sujet.

LEMIERRE (115) dans son étude sur la vaccination anti-typhoïdique, a signalé l'intérêt que pourrait présenter la recherche d'une sensibilisation spécifique au moyen de l'intra-dermo-réaction pratiquée selon la technique proposée par TANON et CAMBESSEDES, c'est-à-dire avec du vaccin T. A. B. chauffé, dilué au 1/4 et injecté à la dose de 2/10 de centimètre cube. Il signale en outre que TANON et CAMBESSEDES ont constaté que l'intra-dermo-réaction était négative chez les très jeunes enfants et devenait positive à mesure qu'ils avançaient en âge pour atteindre un maximum de fréquence chez l'adulte. Malgré toutes nos recherches il ne nous a pas été possible de retrouver le travail de TANON et CAMBESSEDES et partant de savoir sur combien de sujets avaient porté leurs investigations.

NICHOLS et HITCHENS (161) aux Etats-Unis ont pratiqué un certain nombre d'intra-dermo-réactions au vaccin T.A.B.

dilué avant vaccination et ont conclu « que les réactions vaccinales pouvaient être révélées par ces tests cutanés » mais ils n'ont pas publié de statistiques comparatives entre les réponses cutanées et les réaction vaccinales.

Plus récemment MEERSSEMAN (143) a mis en doute la valeur des tests cutanés pour apprécier l'allergie typhique et également l'allergie diphtérique. Pour cette dernière, il note une absence de parallélisme entre les réponses de l'anatoxi-réaction diphtérique de ZOELLER et les réactions vaccinales, mais il ne donne aucun chiffre précis.

Il nous a donc paru utile de confronter les résultats fournis par les tests cutanés et les réactions vaccinales éventuelles, *chez le même sujet*, sans nous laisser décourager par les très nombreuses recherches faites précédemment, et dont les résultats ont été si souvent contradictoires.

RECHERCHES PERSONNELLES

MATERIEL UTILISE

Nous avons utilisé pour nos intra-dermo-réactions une dilution de vaccin mixte antitypho-paratyphoïdique chauffé de l'Institut Pasteur (4 milliards 200 millions de germes par centimètre cube) dilué au 1/10 dans du sérum physiologique. Après avoir essayé la dilution au 1/4 proposée par TANON et CAMBESSEDES, nous avons par tâtonnements adopté la dilution au 1/10, dans le but d'obtenir un test qui ne répondit positivement que chez les sujets dont la sensibilisation était telle qu'ils présentaient des réactions

locales ou générales après vaccination aux doses habituelles avec le même vaccin.

L'injection de 1/10 de centimètre cube de cette dilution, correspondant environ à 42 millions de germes, était pratiquée selon la technique habituelle, au moyen d'une seringue de Berthélemy, dans le derme, sur la face antérieure de l'avant-bras gauche, au niveau de sa partie moyenne.

Du côté droit, selon le même procédé, était injecté 1/10 de centimètre cube d'anatoxine diphtérique diluée au 1/50 (anatoxi-réaction de Zøller ¹⁾).

Nous avons jugé inutile de pratiquer une intra-dermo-réaction à l'anatoxine tétanique. Les réactions notées après vaccination simple antitétanique sont en effet exceptionnelles, et relèvent d'un mécanisme dans lequel ne paraît pas intervenir de sensibilisation spécifique, car celle-ci n'a jamais, à notre connaissance, pu être mise en évidence.

LECTURE DES REACTIONS

L'injection provoque une légère surélévation papuleuse, au niveau de laquelle la peau revêt l'aspect classique de « peau d'orange ». Ce bouton dermique se résorbe rapidement.

Dans un temps variable selon les sujets apparaît au niveau de l'injection intradermique de vaccin T. A. B.

(¹) ZØLLER a proposé plus exactement l'injection intradermique de 2/10 de cc. d'anatoxine diluée au 1/100.

dilué un érythème dont les dimensions varient de la taille d'un confetti à celle d'une pièce de 5 francs, ou même dans certains cas d'une paume de main.

Cet érythème est constant et s'accompagne parfois d'une infiltration des tissus sous-jacents. Cette réaction, qu'on peut observer chez tous les sujets, atteint son acmé vers la 6^e heure après l'injection. L'infiltration s'atténue peu à peu, tandis que l'érythème persiste au-delà de la 24^e heure.

C'est à ce moment que la lecture de l'intra-dermo-réaction doit être faite. Dans la plupart des cas on note un érythème plus ou moins foncé, de dimensions variables et dont la présence ne constitue en aucun cas une preuve de positivité. Par contre l'*infiltration* plus ou moins œdémateuse ou indurée des tissus sous-jacents doit être considérée seule comme un signe positif.

La lecture de l'intra-dermo-réaction, du moins si l'on veut l'utiliser pour déceler le degré de sensibilisation susceptible de provoquer une réaction au moment de la vaccination, *doit pour ainsi dire se faire uniquement à la palpation, indépendamment d'une rougeur parfois intense ou étendue.*

C'est la confrontation des résultats fournis par l'intra-dermo et des réactions vaccinales observées qui nous a conduit à adopter et à proposer une telle interprétation.

RESULTATS (1)

La première recherche que nous devons faire était d'établir les rapports possibles entre ce test cutané et les réactions vaccinales.

INTRA-DERMO-REACTIONS CHEZ DES SUJETS DEJA VACCINES

Nous avons donc pratiqué des intra-dermo-réactions au vaccin T. A. B. dilué chez des sujets *qui avaient été soumis à la vaccination* en nous enquérant des réactions qu'ils avaient présentées. Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

Nous avons pratiqué 83 intra-dermo-réactions du vaccin T. A. B. dilué au 1/10 et autant d'anatoxi-réactions.

Nous avons pratiqué 83 intra-dermo-réactions au vaccin d'injection de T. A. B. : soit une proportion de 15,6 %.

Et 11 réponses positives à l'injection d'anatoxine : soit un pourcentage de 13,2 %.

Mais nous n'avons pas observé une concordance absolue entre les tests intra-dermiques et les réactions vaccinales.

Ainsi nous avons obtenu au total 24 réponses positives, alors que le nombre des réactions vaccinales s'élevait à 28.

En effet toute intra-dermo positive ne correspondait pas à une réaction vaccinale et inversement.

(1) Pour tous détails concernant les résultats de ces intra-dermo-réactions se reporter au mémoire de R. SOHIER et M. ALAIZE à paraître dans la *Revue d'Immunologie*.

Dans 14 cas nous eûmes des divergences.

4 intra-dermo-réactions ont été positives chez des sujets n'ayant pas présenté de réaction vaccinale.

Par contre 10 ont été négatives chez des sujets qui avaient réagi plus ou moins violemment à la vaccination.

Dans cette série de recherches, il nous fallait tenir compte évidemment de la seule appréciation du sujet quant à l'intensité de la réaction vaccinale qu'il avait présentée.

Et surtout, ainsi que nous l'avons indiqué dans un précédent chapitre, *la sensibilité pouvait avoir varié pendant le temps écoulé entre la vaccination et l'intra-dermo-réaction*. Il convenait de préciser pareille hypothèse, et de rechercher si l'intra-dermo-réaction pratiquée *immédiatement avant la vaccination* donnait des résultats présentant pareilles divergences.

Voici les réponses cutanées obtenues par cette nouvelle série de recherches.

INTRADERMO-REACTIONS IMMEDIATEMENT AVANT LA VACCINATION

Sur un total de 183 intra-dermo-réactions au T. A. B. dilué nous avons observé :

27 résultats positifs, soit une proportion de 14,7 %.

Ayant pratiqué simultanément des anatoxi-réactions, nous en avons fait la lecture, en nous basant sur les mêmes signes d'infiltration ou d'œdème des tissus sous-jacents pour en affirmer la positivité.

Nous avons noté 18 résultats positifs, soit une proportion de 10 %.

ZOELLER (225) accorde à l'anatoxi-réaction un pourcentage positif variant de 30 à 78.

Si nous considérons comme positives les réponses cutanées se manifestant par un érythème même discret, ne s'accompagnant pas d'œdème, leur nombre s'élève à 112 et leur pourcentage à 61,2. Mais en ce cas, elles ne sont plus en concordance avec les réactions vaccinales.

Il semble que l'érythème soit également en rapport avec la sensibilisation de l'organisme aux protéines hétérogènes, mais cette sensibilisation est insuffisante pour se traduire cliniquement par une réaction vaccinale. Peut-être encore, aussi bien en ce qui concerne l'intra-dermo au T. A. B. que l'intra-dermo à l'anatoxine, cette réponse érythémateuse est elle en rapport avec des phénomènes complexes, où s'intriquent un test d'infection, un test immunologique et un test de sensibilisation. Ce dernier masquant les précédents quand s'intensifie la sensibilisation.

Au total nous **notons donc 44** intra-dermo-réactions positives correspondant à 44 réactions vaccinales locales et générales d'intensité moyenne (température dépassant 38°).

Notons en passant que 2 sujets ont présenté des troubles hépatiques (un subictère, un ictère franc sans ascension thermique), après l'injection vaccinale, alors que l'intra-dermo était négative. Il s'agit vraisemblablement d'une méioprachie viscérale exagérée par un déséquilibre humoro-tissulaire, trop léger pour provoquer une réponse cutanée positive.

L'intra-dermo-réaction ne saurait être considérée comme un test infaillible qui puisse dispenser de tout autre exa-

men. Elle met en évidence la sensibilisation du terrain, nous avons vu que cette sensibilisation, si importante qu'elle soit, n'est pas la seule pathogénie responsable. Elle explique certaines manifestations, mais non pas toutes.

L'intra-dermo est fidèle dans ses réponses, lorsqu'on les sollicite presque aussitôt avant ou après la vaccination, tandis qu'au contraire elle devient peu sûre lorsqu'on s'adresse à elle tardivement après l'injection vaccinale. Ainsi paraît se vérifier l'hypothèse des variations de la sensibilisation. Pour préciser cette donnée, nous avons donc pratiqué chez les mêmes sujets des intra-dermo au T. A. B. dilué et à l'anatoxine diluée à des intervalles variables.

INTRA-DERMO-REACTIONS REPETÉES A INTERVALLES VARIABLES

Sur 16 réactions, 6 seulement n'ont pas varié dans leur expression.

5 ont subi de légères fluctuations dans leur intensité.

3 qui étaient positives sont devenues franchement négatives (2 en 4 mois, l'autre en 3 semaines).

2 qui étaient négatives sont devenues positives (l'une en 2 mois, l'autre en 1 mois).

Il est intéressant de signaler qu'un sujet présentant une intra-dermo-réaction positive en T. A. B. avait fait une réaction vaccinale assez importante, avec température de 38°,8 et douleur locale intense. Lors de la 2^e injection, une nouvelle intra-dermo, devenue négative, correspon-

dait à une réaction vaccinale pratiquement nulle, sans élévation thermique ni douleur locale exagérée.

Ainsi la sensibilité de l'organisme est susceptible de variations, traduites par des fluctuations correspondantes de l'intra-dermo-réaction.

Dans le même ordre d'idée nous avons poursuivi une autre série de recherches. Il est en effet généralement admis que les réactions vaccinales sont chez l'enfant beaucoup plus rares et plus bénignes que chez l'adulte. De nombreux auteurs ont insisté sur l'innocuité chez le jeune enfant de la vaccination antidiphthérique et de la vaccination antityphique effectuée le plus souvent il est vrai à l'aide de lipo-vaccin. Nous avons également rappelé les constatations faites par TANON et CAMBESSEDEES.

Il était utile de voir si l'enfant n'était pas sensibilisé aux protéines du vaccin, et partant si l'intra-dermo-réaction chez lui répondait négativement.

Nous avons donc pratiqué des intra-dermo-réactions chez des enfants âgés de 2 à 18 ans dont voici les résultats :

INTRA-DERMO-REACTIONS CHEZ L'ENFANT

Les circonstances nous ont amené à procéder à des recherches dans un premier temps chez des enfants anormaux dont le comportement psychique avait rendu nécessaire l'hospitalisation dans un centre psychiatrique, puis en raison des modifications que pouvaient apporter à l'allergie vis-à-vis des bacilles typho-paratyphiques ou de bacilles intestinaux, l'état de ces enfants et leur mode de

vie, nous avons dans un deuxième temps poursuivi nos investigations chez des enfants normaux.

Nous rapporterons successivement nos deux séries d'observations.

Recherches effectuées chez 45 enfants anormaux

Sur 21 de ces enfants anormaux, âgés de 2 à 10 ans, nous avons observé une seule intra-dermo-réaction positive à l'anatoxine diphtérique diluée.

Il s'agit d'un enfant de 5 ans, qui a présenté par ailleurs une réaction thermique à 38°,2 à l'injection de 1 cc. de vaccin antidiphtérique.

Le pourcentage que nous avons ainsi obtenu est de 4,8.

Chez les enfants âgés de 11 à 18 ans :

Nous avons noté 2 anatoxi-réactions positives sur 24.

Soit une proportion de 8,5 %.

A l'injection de 1/10 de cc. de vaccin T. A. B. dilué, les réponses cutanées méritent un commentaire plus détaillé.

Chez 4 enfants âgés de 2 à 3 ans l'intra-dermo-réaction s'est montrée négative.

Dans un seul cas est apparu un érythème léger, des dimensions d'un petit confetti, réponse négligeable chez l'adulte.

Dans les 3 autres cas, l'injection n'a produit absolument aucun effet.

Pour les autres enfants, âgés de 4 à 10 ans :

Nous avons noté une seule réaction nettement positive sur 17 cas (5,8 %).

Mais dans 5 cas, l'injection intra-dermique a provoqué à la 24^e heure un érythème de dimensions variant d'une pièce de 1 franc à une pièce de 2 francs, s'accompagnant d'une induration très légère de la peau particulièrement délicate à cet âge.

Il nous était difficile d'interpréter exactement cette réponse cutanée, que nous n'avions jamais notée chez l'adulte et que nous ne pouvions confronter avec les réactions vaccinales pour déterminer sa valeur positive ou négative.

Sans doute serait-il intéressant de comparer ces résultats de l'intra-dermo-réaction aux manifestations post-vaccinales ; nous n'avons pu ainsi fixer la limite qu'il convient d'accorder au test cutané pour affirmer sa positivité chez l'enfant, dont la peau sensible ne répond pas de la même manière que celle de l'adulte.

Si ces réponses doivent être considérées comme négatives, le pourcentage des tests positifs est de 5,8.

Si leur confrontation avec les réactions vaccinales correspondantes conduit au contraire à les considérer comme positives, la proportion des tests positifs s'élève alors considérablement jusqu'à 34,8 %. Une telle proportion nous paraissant peu vraisemblable, si nous la comparons aux réactions observées chez l'adulte et chez l'enfant normal, nous conduisit à admettre que de telles réponses doivent être considérées jusqu'à plus ample informé comme négatives, à moins que les conditions dans lesquelles vivent ces enfants ne les exposent à être rapidement sensibilisés. Notons en effet que REILLY et ses collaborateurs ont signalé que les intra-dermo-réactions étaient négatives au-

dessous de 2 ans, sauf chez les enfants ayant eu de l'entérite. Par ailleurs GLOUKHOFF a insisté sur le pourcentage particulièrement élevé des réactions positives chez les sujets vivant dans des conditions d'hygiène imparfaite.

Enfin chez 24 enfants âgés de 11 à 18 ans nous avons noté :

2 intra-dermo-réactions nettement positives (8,5 %) chez 2 enfants âgés de 11 ans et 16 ans.

2 intra-dermo-réactions douteuses (17 %) chez 2 enfants âgés de 11 ans et 14 ans.

Recherches effectuées chez 54 enfants normaux

Ces intra-dermo-réactions avaient été effectuées, ainsi qu'il a été indiqué, chez des enfants anormaux, pour lesquels, malgré une surveillance étroite, il est très difficile de maintenir une hygiène rigoureuse, et en particulier d'éviter les contaminations diverses par voie digestive.

Il était donc possible que ces conditions spéciales aient fait apparaître plus précocement ou aient intensifié l'état allergique.

Nous avons donc pensé que ces intra-dermo-réactions ne pouvaient renseigner d'une façon précise sur la sensibilité habituelle de l'enfant aux protéines hétérogènes contenues dans le vaccin.

Il était nécessaire de comparer les résultats obtenus à ceux que fournirait le test cutané chez l'enfant normal.

54 intra-dermo-réactions ont donc été pratiquées chez des enfants âgés de 17 mois à 14 ans.

Les résultats obtenus sont les suivants :

Chez 8 enfants âgés de 17 mois à 3 ans :

— L'anatoxi-réaction a été négative ; l'injection ne provoquant absolument aucun effet.

— L'intra-dermo-réaction au T. A. B. dilué n'a provoqué aucun érythème dans 3 cas.

— Dans 4 cas, elle s'est manifestée par un érythème léger, variant de la taille d'un petit confetti à celle d'une pièce de 2 francs sans œdème, ni infiltration des tissus sous-jacents.

— Dans 1 cas, chez un enfant âgé de 19 mois, l'injection a provoqué l'apparition d'un érythème des dimensions d'une pièce de 50 centimes, légèrement infiltré. Réponse dont nous avons déjà signalé le caractère particulier, sans pouvoir conclure s'il convenait de la considérer comme positive ou non.

Dans le cas où cette intra-dermo-réaction serait positive, le pourcentage des réponses cutanées positives, basé sur un chiffre assez restreint, serait donc de 12.5. Dans le cas contraire il serait nul.

Chez 46 enfants âgés de 4 à 14 ans :

L'anatoxi-réaction n'a provoqué absolument aucune réponse dans 35 cas.

Elle s'est traduite dans 8 cas par un érythème de dimensions variables, et le plus souvent peu intense.

Deux fois la réponse a été douteuse, ayant les caractères d'infiltration minime que nous avons précédemment décrits.

Enfin chez un enfant de 13 ans, la réaction a été positive, se manifestant par un érythème des dimensions d'une

pièce de 2 francs avec œdème et petite adénopathie axillaire.

Selon qu'on veuille ou non considérer les réactions douteuses comme positives, le pourcentage des tests positifs est donc de 6,4 ou de 2,13.

— Avec le vaccin T. A. B. dilué, les résultats ont été les suivants :

28 fois l'intra-dermo-réaction n'a produit aucun effet.

15 fois elle s'est manifestée par un érythème discret dont les dimensions variaient de la taille d'un confetti à celle d'une pièce de 5 francs.

Chez 3 enfants la réponse a été douteuse.

Si on la considère comme positive, la proportion des réponses positives est de 6,4 %, dans le cas contraire elle est nulle.

Si nous comparons ces résultats à ceux qui ont été observés chez des enfants vivant dans des conditions d'hygiène défectueuses, on peut constater que :

— Chez les tout jeunes enfants, âgés de moins de 3 ans, l'intra-dermo-réaction au T. A. B. est presque toujours absolument sans effet. Dans un seul cas a été notée une réponse douteuse, que rien ne permet de considérer comme positive plutôt que négative, puisque nous n'avons pu la contrôler par l'épreuve vaccinale. Dans la première enfance, sur 12 sujets, soit normaux, soit anormaux, cette réponse considérée comme positive indique un pourcentage de 8,3. Inférieure de près de la moitié, à celle qui est observée chez l'adulte, cette proportion ne nous semble devoir cependant être considérée comme exacte qu'après de nouveaux contrôles en raison du nombre restreint d'in-

jections que nous avons pu effectuer chez des enfants de cet âge.

L'anatoxi-réaction, chez eux, a toujours été négative.

— Dans la seconde enfance, l'anatoxi-réaction s'est montrée sensiblement égale chez les enfants normaux ou anormaux (6,4 contre 4,8 ou 8,5). Il ne paraît pas d'ailleurs que la sensibilisation à l'anatoxine diphtérique puisse être augmentée ou acquise par une mauvaise hygiène, étant sans doute plus spécifique, et dépendant d'un contact avec le seul germe de Loeffler, contrairement à la sensibilisation aux bacilles du groupe typhoparatyphique, qui, nous l'avons vu, pourrait s'acquérir par des contacts avec d'autres bactéries intestinales. Mais alors que nous avons obtenu une proportion de 8,5 % de réactions nettement positives au T. A. B. dilué chez les enfants anormaux, nous notons un pourcentage nul chez les enfants normaux.

De plus, s'il convient de considérer comme positives les réponses douteuses, on en trouve 34,8 % chez les enfants anormaux contre 6,4 % chez les enfants normaux.

Ce pourcentage de 6,4 est, remarquons-le, encore très inférieur à celui qui est noté chez l'adulte.

Ces réponses douteuses, qui nous paraissent le stade intermédiaire entre le simple érythème (réponse négative) et l'infiltration œdémateuse (réponse positive), visibles chez l'enfant dont la peau délicate est plus « expressive » semblent apporter une preuve nouvelle à l'hypothèse des variations de la sensibilisation du sujet. Elles montreraient d'autre part la possibilité de sensibilisation par les germes non spécifiques, mais voisins des bacilles typho-

paratyphiques. Enfin, les réponses positives étant rares chez l'enfant normal, il semble qu'ainsi se confirme l'hypothèse d'une sensibilisation lente à acquérir et par conséquent généralement absente chez l'enfant vivant dans des conditions d'hygiène parfaite.

VALEUR PRATIQUE DE L'INTRA-DERMO-REACTION
DANS LA PREVENTION DE CERTAINES REACTIONS VACCINALES

Nous ne saurions trop insister sur le fait que les résultats que nous apportons, et les applications pratiques qu'ils paraissent entraîner, ne sont valables que pour des intra-dermo-réactions effectuées avec le vaccin antityphoparatyphoïdique chauffé, dilué au 1/10 et considérées comme positives lorsqu'elles donnent une infiltration, 24 heures après l'injection. Nous pensons en effet que nombre de résultats divergents que nous avons signalés lors de notre étude d'ensemble sur les tests cutanés tiennent à ce que les auteurs n'ont pas utilisé les mêmes produits et n'ont pas lu les réactions dans les mêmes conditions.

Nous avons au passage relevé pour l'anatoxi-réaction diphtérique de Zoeller les pourcentages variables, selon que l'on retient la réaction érythème ou œdème. De même si nous comparons les résultats de nos intra-dermo-réactions avec ceux des réactions faites par DELALANDE avec des « protéines brutes » au 1/3 ou au 1/10 chez des sujets normaux nous trouvons 15 % de positifs alors que DELALANDE en note 24 %. Mais il signale qu'en diluant au 1/25, le pourcentage s'abaisse notablement. Ce qui fait ressortir l'importance du taux de dilution.

L'intra-dermo-réaction au T. A. B. dilué au 1/10, fournit des résultats qui, lus 24 heures après l'injection, paraissent en rapport avec les réactions vaccinales liées à une sensibilisation du terrain aux protéines constitutives du vaccin.

Toutes les manifestations pathologiques ne peuvent être révélées par ce test cutané, puisque certaines d'entre elles ont une pathogénie indépendante de cette sensibilisation. Plus exactement s'il est vrai que le point de départ de toute réaction ou complication vaccinale est la perturbation humoro-tissulaire consécutive à l'effraction protéinique, celle-ci peut être insuffisante dans certains cas pour provoquer une réponse dermique positive.

En général, lorsque les modifications humorales sont assez nettes pour déterminer une réaction générale, elle sont en rapport avec une intra-dermo-réaction positive.

Mais leur intensité nécessaire à la production d'une complication sur un terrain fragilisé par une méïopragie viscérale ou prédisposé à l'infection par un microbisme latent, peut être insuffisante pour positiver le test cutané.

Toute intra-dermo-réaction positive indique donc une réaction vaccinale, et peut faire craindre une complication éventuelle.

Toute intra-dermo-réaction négative met à l'abri d'une réaction générale violente, mais ne peut avec certitude prévoir l'absence de toute complication.

La pratique de l'intra-dermo-réaction au T. A. B. dilué présente des avantages et des inconvénients qu'il convient d'analyser.

Ses avantages résident essentiellement dans la prévention des réactions vaccinales, locales et surtout générales.

Toutes les manifestations tributaires du choc spécifique pourront ainsi être prévues et évitées : les signes rénaux d'anurie, d'albuminurie, d'oligurie indépendants d'une méïopragie viscérale, les hémorragies intestinales qui relèvent de troubles du système neuro-végétatif intimement liés au phénomène du choc, les troubles vasomoteurs, certains érythèmes dont la localisation permet de suspecter l'intervention vago-sympathique, la plupart des troubles psychiques, enfin et surtout les accidents très graves, parfois mortels, que leur symptomatologie apparente à la grande anaphylaxie.

Par contre, l'intra-dermo-réaction quoiqu'elle n'exige ni matériel spécial, ni réactif particulier, ne paraît pas d'application aisée, surtout dans la pratique des vaccinations en série.

Sa lecture faite avec une réserve très prudente pourrait entraîner l'abstention dans un grand nombre de cas, et limiter trop strictement les indications vaccinales.

En fait, on ne saurait être trop prudent dans la pratique d'une méthode imposée, et dont les conséquences sont dans l'armée, imputables au Service et peuvent entraîner des droits à réparation. Or dans certaines circonstances, en pratique civile, la vaccination antityphoparatyphique peut être également obligatoire.

Quelques exceptions ne pourraient diminuer la valeur des mesures de prophylaxie générale, en même temps qu'elles diminueraient les risques d'accident.

Si la phrase de WRIGHT « que le médecin de l'avenir doit être un médecin vaccinateur » se vérifie chaque jour davantage, il convient que dans la mesure du possible, chacun soit assuré de l'innocuité de la méthode à laquelle il est soumis.

Toute intra-dermo-réaction positive ne contre-indique pas d'ailleurs forcément la vaccination. Elle annonce simplement une réaction générale plus ou moins importante. Seule une réponse cutanée très vive, avec placard érythémateux fortement infiltré, pouvant atteindre les dimensions d'une pièce de 5 francs ou d'une paume de main, doit faire craindre une réaction violente, et par conséquent invite à l'abstention. Or, sur plus de 350 intra-dermo-réactions, nous n'en avons noté qu'une ou deux dont l'intensité atteignait pareil degré.

En particulier dans un cas l'injection de vaccin triple provoquait des réactions extrêmement violentes, nécessitant l'alitement pendant plus d'une semaine. Nous avons, sur les indications de l'intra-dermo réduit la vaccination à la seule injection d'anatoxines diphtérique et tétanique qui ont été supportées sans le moindre trouble.

Dans l'armée, les vaccinations en série s'accommodent mal de l'examen préalable que constitue l'intra-dermo-réaction. La recherche de la sensibilisation par ce test, nécessite en effet un matériel particulier, qui doit être soigneusement stérilisé. La psychologie spéciale du soldat trouvera dans cette « piqûre » supplémentaire motif de récriminations.

Ces deux arguments nous ont conduits, lorsque nous fûmes assurés de la valeur de l'intra-dermo-réaction, à

rechercher si la sensibilisation ne pouvait être mise en évidence au moyen de tests plus simples et plus pratiques, tels que la cuti-réaction ou même la percuti-réaction. Le temps nous a manqué et les résultats obtenus ne sont pas encore assez nombreux pour être concluants, nous n'avons donc pas jugé utile de les publier ici.

Quoiqu'il en soit, l'intra-dermo-réaction nous paraît fournir des indications d'un intérêt suffisant pour proposer son emploi avant la vaccination.

Nous autorisant de l'avis de WIDAL (223), nous pensons qu'on ne doit pas laisser dans l'armée exposés à la contagion typhique les sujets incapables de supporter une épreuve aussi légère que la vaccination antityphoïdique.

Si l'on admet cette manière de voir il serait donc souhaitable que la visite d'incorporation comprît tous les examens susceptibles de révéler une contre-indication vaccinale.

Toute contre-indication pourrait être considérée comme un motif d'inaptitude. L'intra-dermo-réaction ne saurait à elle seule provoquer la réforme, puisqu'elle varie avec la sensibilisation, donc avec le temps. Mais la pratique permettrait de choisir le moment favorable pour effectuer une vaccination sans risques, chez un sujet provisoirement non susceptible.

Mise en évidence d'une intolérance

Certains accidents consécutifs à la vaccination, et ne dépendant pas des pathogénies envisagées précédemment, peuvent relever d'une intolérance de l'organisme à l'endo-

toxine du vaccin, agissant probablement, ainsi que nous l'avons vu à dose « infra-toxique ».

L'intra-dermo-réaction peut-elle fournir des indications à cet égard ?

Il ne semble pas qu'on puisse accorder une valeur quelconque aux tests cutanés en rapport avec les phénomènes d'intolérance. TZANCK lui-même cite le cas d'un malade qui présentait une intolérance cutanée au salol et chez qui l'intra-dermo-réaction avec ce réactogène était négative.

*
**

Ainsi donc les manifestations post-vaccinales peuvent être dans certains cas prévues et par conséquent évitées. Le plus souvent bénignes, leur gravité possible ne doit faire négliger aucune des mesures prophylactiques généralement utilisées, auxquelles nous proposons l'adjonction de l'intra-dermo-réaction au vaccin T. A. B. dilué au 1/10.

Chacun de ces moyens préventifs concerne une pathogénie particulière, en sorte qu'aucun d'eux ne saurait suffire seul, et ne pourrait remplacer les autres.

Nous rassemblons dans le tableau suivant la pathogénie et la prophylaxie des manifestations post-vaccinales.

MANIFESTATIONS	PATHOGENIE	PROPHYLAXIE
Abcès. Placard érysipélateux. Monoplagies brachiales. Choc. Grands chocs par injection intraveineuse (donc choc pouvant entraîner la mort) Manifestations rénales. Certaines hémorragies gastriques. Troubles hépatiques. Manifestations épileptiques. Manifestations génitales. Appendicites. Polionyérites, encéphalites, méningites, etc. Herpès, zona. Erythème noueux, etc. Kératites, iridocyclites, etc. Manifestations tuberculeuses. Manifestations syphilitiques. Certains accidents cutanés. Certains accidents nerveux. Agranulocytose?	Faute de technique. Métopragies viscérales. Biotropisme. Intolérance. Sensibilisation.	Technique strictement correcte. Etude des antécédents. Examen clinique complet. Recherches de laboratoire. Données épidémiologiques. Etude des antécédents. Examen clinique complet. Thermométrie. Recherches de laboratoire. Intra-dermo-réaction ? Interrogatoire (susceptibilité à divers réactogènes. Autres manifestations d'intolérance). Intra-dermo-réaction.

COMPLICATIONS

REACTIONS

Lésions locales d'inflammation aseptique.
 Manifestations du choc.
 Signes rénaux du choc.
 Hémorragies intestinales.
 Troubles vaso-moteurs.
 Certaines manifestations cutanées.
 Troubles psychiques.
 Agranulocytose?
 Accidents mortels de choc.

Conclusions

I. — Il est possible d'observer à la suite de la vaccination antitypho-paratyphoïdique simple ou associée, des manifestations pathologiques dont la gravité bien qu'exceptionnelle risque de faire naître dans l'esprit des médecins ou des sujets à vacciner, un doute sur l'innocuité d'une méthode dont l'efficacité ne saurait désormais être discutée. Il nous a donc paru utile d'en préciser les modalités d'évolution, de définir leurs rapports exacts avec la vaccination, en vue de proposer une prophylaxie efficiente.

II. — On peut assister à la suite de la vaccination au développement de réactions locales ou générales (celles-ci pouvant exceptionnellement être mortelles) et de troubles des différents viscères ou systèmes, tels qu'aucun appareil ou organe ne paraît être épargné. Mais il importe de noter que ces manifestations pathologiques, après élimination de celles qu'on ne peut logiquement imputer à la méthode, sont très rarement observées.

III. — Nous pensons que parmi les manifestations pathologiques post-vaccinales, on peut distinguer, d'une

part les *réactions vaccinales* qui sont en quelque sorte l'exagération du processus défensif de l'organisme contre l'intrusion antigénique, d'autre part les *complications vaccinales* qui relèvent de pathogénies diverses.

IV. — En confrontant les nombreuses théories pathogéniques proposées et nos observations personnelles nous sommes conduits à admettre que les réactions vaccinales sont dues le plus souvent à un choc spécifique chez un sujet allergique, tandis que les complications vaccinales dépendent soit d'une méiopragie viscérale, soit du réveil d'un microbisme latent, soit de phénomènes d'intolérance. Tous ces mécanismes n'excluent pas d'ailleurs, au moins à l'origine de certains d'entre eux, le rôle d'un choc banal ou spécifique. De plus on ne saurait nier le rôle éventuel de la méthode de vaccination et de la nature du vaccin utilisé.

V. — En tenant compte des conditions d'apparition des manifestations pathologiques post-vaccinales, et des pathogénies que nous avons cru devoir retenir ou proposer, comme étant les plus vraisemblables, il est possible de concevoir une prophylaxie dont les éléments essentiels sont les suivants :

— Adoption d'une technique rigoureusement correcte permettant d'éviter les accidents locaux et certaines réactions générales.

— Utilisation de vaccins dont le pouvoir réactogène soit réduit au minimum, sans nuire toutefois à leur valeur antigénique et partant à leur pouvoir immunisant. A ce

propos, les techniques nouvelles d'obtention des vaccins en particulier les essais récents concernant la préparation des vaccins associés, l'emploi du formol tant pour ces vaccins que pour d'autres de type différent, font entrevoir d'heureuses modifications.

— Etude préalable, particulièrement soigneuse du sujet à vacciner, devant permettre, par la connaissance de son comportement au cours des années antérieures, par l'examen clinique et éventuellement, les épreuves de laboratoire sinon d'éviter du moins de réduire les complications relevant de méïopragies viscérales. De même pourront être diminuées de fréquence, celles qui sont dues au réveil d'une infection latente, si l'on tient compte des données épidémiologiques.

VI. — L'interprétation que nous avons proposée pour certaines réactions vaccinales conduisait logiquement à la recherche de tests susceptibles de déceler une sensibilisation spécifique. Or si les très nombreuses recherches sur les tests cutanés ont donné souvent des résultats divergents paraissant d'ailleurs tenir à ce que les produits employés et les méthodes de lecture ont varié avec chaque auteur, nous croyons cependant que l'intra-dermo-réaction, du moins interprétée dans certaines conditions bien définies, peut être un test fidèle, permettant de prévoir l'apparition de réactions liées à un choc spécifique chez un sujet allergique.

Ainsi en confrontant les résultats fournis par les intra-dermo-réactions effectuées chez des adultes ou enfants, avec le vaccin T. A. B. ou l'anatoxine diphtérique, selon

les règles que nous avons adoptées, et les réactions vaccinales observées chez les mêmes sujets, nous sommes conduits à admettre :

— Qu'il est possible de prévoir une réaction vaccinale au moyen d'une intra-dermo-réaction correctement interprétée.

— Que la proportion des sujets adultes allergiques, susceptibles de réagir lors de l'introduction de vaccin est de 15 % environ, le taux des sensibilisations pouvant donner lieu à des réactions importantes étant beaucoup plus faible.

— Que la sensibilisation peut varier dans le temps et même dans l'intervalle qui sépare deux injections vaccinales, mais que de toute façon elle ne s'accroît pas en général au fur et à mesure des injections au point d'accentuer les réactions vaccinales.

— Que l'intra-dermo-réaction doit être faite à une date aussi rapprochée que possible de la vaccination, si l'on veut avoir une notion exacte de l'état de sensibilisation du sujet au moment de l'injection vaccinale.

— Que la sensibilisation spécifique aux antigènes injectés avec le vaccin est beaucoup plus faible chez l'enfant de 3 à 14 ans que chez l'adulte et qu'elle croît avec l'âge. Avant 3 ans elle est pratiquement nulle. Ce qui confirme à nouveau l'intérêt de la méthode qui consiste à pratiquer les vaccinations dès l'enfance.

Nous ne saurions trop insister sur le fait que ces résultats, différents, au moins pour certains, de ceux observés par quelques auteurs au cours de recherches sur les intra-dermo-réactions aux antigènes typhiques ne sont valables

qu'à la condition de réaliser les tests cutanés selon la technique à laquelle nous nous sommes arrêtés.

VII. — La technique la plus rigoureuse ne saurait prévenir toutes les manifestations pathologiques post-vaccinales, dont certaines restent imprévisibles. Mais elle devrait permettre de réduire au minimum les incidents éventuels, qui deviennent de cette façon d'une extrême rareté.

Les accidents ne doivent d'ailleurs en aucun cas jeter le moindre discrédit sur des méthodes d'immunisation active qui ont fait leurs preuves, pas plus que les accidents graves observés dans une proportion à peu près identique après la séroprophylaxie antitétanique ne font différer l'injection de sérum.

Le Président de la Thèse.
ARLOING.

Vu :
Le Doyen,
J. LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 26 novembre 1941
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
GAU.



Bibliographie

1. ACCOYER et BORON. — Hémorragie intestinale à la suite d'une injection de vaccin triple (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 505).
2. ALAJOUANINE, FRIBOURG-BLANC, GAUTHIER. — Un cas de poliomyélite antérieure consécutive à une vaccination antityphique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1928, p. 446).
3. ALBERT et MENDENHALL. — Reactions induced by anti-typhoid vaccination (*J. Am. Med. Ass.*, 1912, p. 232).
4. ALISSOFF et MOROSKINE. — Diagnostic de la fièvre typhoïde par l'épreuve intradermique (*Microbiologitcheskij. J.*, 1927, in Delalande).
5. ALSTAEDT. — Zur Typhus immunität (*Berl. Kl. Woch.*, 1915).
6. ANDRIEU. — Un cas d'érythrodermie consécutive à une vaccination associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1936, p. 31).
7. F. ARLOING, A. DUFOURT et PUJOS. — L'intra-dermo à la toxine typhique. Ses variations cliniques en rapport avec la réceptivité ou l'immunité typhoïdique (*Bull. Acad. Méd.*, 1929, p. 799).
8. F. ARLOING, A. DUFOURT, F. MEERSSEMAN et PUJOS. — Contribution nouvelle à l'étude de l'intra-dermo-réaction aux toxines typhiques (*Soc. de Biol.*, 1931, p. 892).
9. F. ARLOING, A. DUFOURT et P. E.-MARTIN. — Intra-dermo-réaction typhique aux protéines dégradées du bacille d'Eberth (*Soc. de Biol.*, 1933, p. 878).

10. ASKANAZY. — Pathologische Reaktion nach Typhusschutzimpfung (*Deut. Med. Woch.*, 1916, p. 897).
11. AUBINEAU. — Herpès de la cornée et vaccination antityphique (*Arch. d'Ophthal.*, 1921, p. 741).
12. AUSTRIAN. — The Ophtalmoreaction in typhoid fever (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, 1912, p. 1-9).
13. AUSTRIAN et BLOOMFIELD. — Observations on the typhoidin reaction (*Arch. of Int. Med.*, 1916, p. 663).
14. BASTOUIL et TURON. — Deux cas de polyradiculo-névrite du plexus brachial consécutives à la vaccination triple associée (*Soc. Med. Mil. Fr.*, 1938, p. 151).
15. BECKERS. — Die Chantemessesche ophtalmoreaktion bei Typhuskranken (*Munch. Med. Woch.*, 1909, p. 1417).
17. BERGE et KOLMER. — The relation of the typhoidin skin reaction to immunity in typhoid fever (*J. of Immun.*, 1916, p. 409).
18. BERTARELLI. — Osservazioni sopra le complicanze et gli inconvenienti delle vaccinazione antitifosa (*Soc. Med. di Parma*, 1916, p. 20).
19. BESREDKA. — Des vaccinations antityphiques (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1911, p. 865).
20. BLAN et ROUVIER. — Un cas d'herpès profus consécutif à une vaccination associée (*Soc. Med. Mil. Fr.*, 1938, p. 156).
21. BLANC. — Psoriasis vaccinal (*Thèse Paris*, 1907).
22. BOIDE, SIMONIN. — Néphrite à la suite d'une vaccination triple (*Soc. Med. Mil. Fr.*, 1937, p. 656).
23. BOIVIN, DELAUNAY et SARCIRON. — *Soc. de Biol.*, 1940, p. 557.
24. BOIVIN et L. MESROBEANU. — Les antigènes somatiques et flagellaires des bactéries (*Rapport au 1^{er} Congrès des microb. de langue française. Instit. Pasteur.* 27-29, oct. 1938).
25. BOLZINGER et VILLEQUEZ. — Un cas d'érythrodermie consécutif à une revaccination antitypho-paratyphique (*Soc. Med. Mil. Fr.*, 1936, p. 347).
26. BOULANGER-PILET. — Remarques sur la vaccination antityphoïdique chez l'enfant (*Soc. de Péd.*, 17 déc. 1940)

27. BOURDIER. — Un cas de paralysie oculaire au cours d'une vaccination antityphoïdique (*Rev. Neurolog.*, 1916, p. 367).
28. BOURGES. — Granulie après vaccination antityphique chez un sujet entaché de tuberculose (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1921, p. 283).
29. BOUTTIER et CHAUVIN. — Vaccination antitypho-paratyphique et azotémie (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 2089).
30. BOYD. — Some sequelae of antityphoid vaccination (*Can. M. Ass. J.*, 1915, p. 398).
31. BROMBERG et MURPHY. — Agranulocytic angina following prophylactic typhoid vaccine (*J. Am. Med. Ass.*, 1929, p. 1266).
32. BUSSY. — Accidents oculaires de la vaccination antityphique (*Lyon Méd.*, 1919, p. 26).
33. CARLES. — Vaccination antitypho-paratyphique (*J. de Méd. de Bordeaux*, 20 juin 1934).
34. CASTELLANI. — *Il Poluclico*, 1913, p. 99.
35. CATHALA. — Vaccination des jeunes enfants (*Paris Méd.*, 6 novembre 1937).
36. CATHALA et DE FONT-REULX. — Syndrome lenticulaire du type Wilson. Discussion du rôle éventuel de la vaccination antityphique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, p. 527).
37. CECIL. — The reactions produced by prophylactic inoculation with so-called triple typhoid-vaccine (*Med. Rec.*, 1917, p. 879).
38. J. CHALIER. — Opinion sur la vaccination antidiphthérique (*Lyon Méd.*, 1939, p. 596).
39. J. CHALIER et LEDRU. — Sur la durée et le degré de l'immunité conférée par différents vaccins antitypho-paratyphiques (*J. de Méd. de Lyon*, 1939, p. 1).
— La typhoïde des vaccinés (*J. de Méd. de Lyon*, 1939, p. 9).
40. J. CHALIER et REVÔL. — De la diphtérie chez les vaccinés. Statistique hospitalière portant sur 213 cas (*Lyon Méd.*, 1939, p. 564).
41. CHANTEMESSE. — L'ophtalmo-diagnostic dans la fièvre typhoïde (*Bull. As. Méd.*, 1907, p. 138).

42. — Réactions et inconvénients de la vaccination (*Bull. Ac. Méd.*, 1915, p. 232 ; 1915, p. 82).
43. CHAPUIS-VERDEAU. — Etat actuel de la vaccination T. A. B. (*J. Méd. Fr.*, 1923, p. 508).
59. DE LAPERSONNE. — Vaccination antityphique et lésions oculaires (*Arch. d'Opht.*, 1916-17, p. 449).
— Vaccination et lésions oculaires (*Arch. Méd. et Ph. Mil.*, 1917, p. 236).
60. DE LAVERGNE et BIZE. — Etude sur la pathogénie d'un cas de purpura rhumatoïde survenu après injection de vaccin T. A. B. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924, p. 1059).
61. DUBOUSQUET et GONDAL. — Accidents après emploi du T. A. B. (*Rev. de Path. Comp.*, 1940, p. 60).
62. DUFOURT. — Accidents rénaux consécutifs à la vaccination antidiphtérique (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, août 1929 ; *Soc. Méd. Hôp. Paris*, mai 1926).
63. FERRABOUC, CURVEILLE et MOZZICONACCI. — Psoriasis vaccinal (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 327).
64. FERRABOUC, FRIESS et ROLLAND. — A propos d'un cas d'urticaire par vaccin (antichancrelleux) (*Bull. Soc. Derm. et Syph.*, 1937, p. 821).
65. FERRABOUC et MOZZICONACCI. — Deux accidents de la vaccination triple. Eczéma. Herpès profus (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 576).
66. FERRABOUC, PARAIRE et PELLERAT. — Urticaire consécutive à une vaccination triple (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 468).
67. FRIESSINGER. — Contre-indications de la vaccination (*Rev. G. Cl. et Thér.*, 1915, p. 361).
68. FLEISHER et TIERNEY. — Skin reacting substances of typhoid bacilles (*Soc. exp. biol. and med. proc.*, 1927, p. 490).
69. FLOYD et BARKER. — The typhoid cutaneous reaction (*Am. Méd. J. Sc.*, 1908, p. 188).
70. FOSTER. — Unusual reactions to typho-paratyphoid vaccine (*Contrib. Med. and Biol. Research*, 1919, p. 49).
71. FRIBOURG-BLANC. — *Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 57.

72. GAY et CLAYPOLE. — An experimental study of methods of prophylactic immunisation against typhoid fever (*Arch. of Int. Med.*, 1914, p. 671).
73. GAY et FORCE. — Preliminary note on a skin reaction indicating protection against typhoid fever (*Univ. of Calif. Public of Path.*, 1913, pl. 27).
74. GAY et FORCE. — A skin reaction indicating of immunity against typhoid fever (*Arch. of Int. Med.*, 1914, p. 471).
75. GAY et LAMB. — The applications of the typhoidin test in a group of nurses and physicians (*J. of Lab. and Cl. Med.*, 1917).
76. GERLOFF. — Ueber Scheedigung des Nervensystems durch typhusimpfung (analyse dans la *Deut. Med. Woch.*, 1940, p. 252).
77. GERNEZ. — Inoculation cutanée et défense de l'organisme (*Thèse Lille*, 1924).
78. GINESTOUS. — Les oculaires devant la vaccination antityphique (*Paris Méd.*, 1917, p. 150).
 — Contre-indications oculaires des vaccinations (*Soc. Méd. Bordeaux*, 1920, p. 200).
 — Contre-indications oculaires de la vaccination (*Soc. Méd. et Ch. Bordeaux*, 1935, p. 148).
79. GLOAGUEN. — Trois observations d'herpès palpebro-oculaire consécutifs à la vaccination antityphique (*Ann. d'Ocul.*, 1917, p. 48).
80. GLOUKHOFF. — Réaction cutanée chez les typhiques, convalescents et porteurs de germes (*Profilakticheskaya Medicina*, 1926, p. 14, in Delalande).
81. GROUKHOFF, PRESBAJENSKA et SADOWSKI. — De la cutiréaction dans la fièvre typhoïde (*Soc. de Biol.*, 1928, p. 1139).
82. GOODMAN et SUTTER. — The cutaneous reaction of Link in typhoid fever (*The Univ. of Penna Med. Bul.*, 1909).
83. GOUNELLE. — Herpès consécutifs à une vaccination antityphoparatyphique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 718).
84. — Zonas consécutifs à la vaccination antityphoïdique par le T. A. B. (*Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 1931, p. 896).

85. GRASSET. — L'endo-anatoxine typhique et ses applications dans la vaccination antityphique (*I^{er} Congrès des Microbiologistes de langue française*, 1938).
86. GRENET. — *Cliniques de médecine infantile* (Vigot, éd., Paris, 1937, 1^{re} série, p. 255).
87. GUBB. — Case of nervous disturbance after antityphoid vaccination (*Med. Press and Circ.*, 1915, p. 371).
88. GUILLAIN et BARE. — Paralysie ascendante aiguë de Landry, consécutive à une vaccination antityphique (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 595).
89. GUILLAIN et ROQUES. — Sur les rapports d'une vaccination antityphoïdique avec le développement d'une siringomyélie (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 745).
90. GUINON. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, p. 353.
91. HABABOU-SALA. — Diagnostic des fièvres typhoïdes par l'intradermo-réaction (*Soc. de Biol.*, 1927, p. 279).
92. HALLION et MERY. — Modifications de la leucocytose sanguine à la suite d'injections successives de vaccin T. A. B. chauffé (*Soc. de Biol.*, 1916, p. 1026).
93. HAMBURGER. — The ocular typhoid reaction (*J. of the Am. Med. Ass.*, 1908).
94. HARROLD et TRAUT. — Skin reactions with pneumococcal and other bacterial filtrats and extracts (*J. of Inf. Dis.*, 1927, p. 619).
95. HARVIER. — Accidents de choc mortels après vaccination antitypho-paratyphique (*Bull. Acad. Méd.*, 1940, p. 711).
96. HENRI. — Néphrite vaccinale (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 272).
97. HENRI, GUILLEMAN et PASSA. — Les réactions vaccinales bénignes au cours des vaccinations associées (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1935, p. 55).
98. ICHARD. — Les accidents de la vaccination antidiphthériques par l'anatoxine (*Thèse Paris*, 1934).
99. *Instructions sur la vaccination* (*Rev. d'Hyg.*, 1916, p. 1039).
100. IRELAND. — Influence of antityphoid vaccination on the production of heart diseases (*J. Am. Med. Ass.*, 1922, p. 233).

101. JACQUIER. — Albuminuries passagères ou intermittentes et vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 98).
 102. JAME. — Sur la pathogénie des réactions vaccinales (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 623).
 103. JAUBERT et ROUGIER. — Vaccination antidiphthérique (*J. Méd. de Lyon*, 1930, p. 9).
 104. JAUSION. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, p. 818.
 105. JOLTRAIN. — *Soc. dermat. et syph.*, 1937, p. 824).
 106. JUMENTIE. — Troubles sympathiques et polynévritiques survenus au cours de la vaccination antityphoïdique (*Rev. Neurol.*, 1916, p. 583).
 107. KILGORE. — Quantitative studies on cutaneous test of typhoid immunity (*Arch. of Int. Med.*, 1916, p. 25).
 108. KRAUSS, LUSEMBERG et RUSS. — Ist die Ophtalmoreaktion nach Chantemesse zu diagnostischen zwecken bei Typhus verwertbar ? (*Wien. Klin. Woch.*, 1907).
 109. LACROIX. — Vaccination associée (*Conc. Méd.*, mars 1939).
 110. LAIGNEL-LAVASTINE. — Accidents neuro-psychiques consécutifs à la vaccination antityphique (*Rev. Neurol.*, 1916, p. 652).
 111. LANDOUZY. — Note sur 600 injections antityphiques (*Bull. Ac. Méd.*, 1915, p. 79).
 112. LAPORTE. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, décembre 1934.
 113. LARGE. — Enteric skin reaction (*J. of the Roy. Army Med. Corps*, 1926).
 114. LE BOURDELLES. — *Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 621.
— L'intradermo-réaction aux filtrats cultureux typhiques et paratyphiques (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930).
- Qui nous inspira le sujet de cette thèse, et nous drêtuemfhy
115. LEMIERRE. — Vaccination antityphique (*Pr. Méd.*, 2 mars 1932, p. 329).
— *Traité de Thér. de Læper*, T. IX.
 116. LEMOIGNIC et PINOY. — Les vaccins en émulsion dans les corps gras ou lipo-vaccins (*Soc. de Biol.*, 1916, p. 201).
 117. LEPEL-COINET. — Réveil d'une tuberculose ganglionnaire à la suite de la vaccination antityphique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, p. 351).

118. LEREBoullet. — *Bull. Acad. Médecine*, 1929, p. 491.
119. LEREBoullet, BOULANGER-PILET et GOURNAY. — Résultats de la vaccination antidiphthérique à l'anatoxine de Ramon (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 683).
120. LERI et BOIVIN. — Un cas de paralysie ascendante aiguë de Landry après une vaccination antityphique (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 965).
121. LEROUX. — Deux observations d'herpès de la cornée consécutifs à la vaccination antityphoïdique (*Arch. d'Ophtal.*, 1921, p. 112).
122. LEVY. — Phénomènes graves après une injection de vaccin antiparatyphique (*Progr. Méd.*, 1916, p. 162).
123. LHERMITTE. — *Rev. Neurol.*, 1919, p. 456.
124. LHERMITTE et BEAUJARD. — Siryngomyélie et syndrome ventriculaire à répétition par vaccination antityphoïdique (*Rev. Neurol.*, 1934, p. 55).
125. LINK. — Über Hautreaktion bei Impfungen mit abgetoten Typhus. Paratyphus und Kolikulturen (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 730).
126. LœPER. — Réaction surrénale et vaccination antityphoïdique (*Pr. Méd.*, 1916, p. 463).
127. LOWY. — Zur Sympt. der Typhusschutzimpfung (*Med. Klin.*, 1915, p. 728).
128. LUMIERE. — A propos de la vaccination antityphoïdique (*Paris Méd.*, 1926, p. 562).
129. MAIRET. — Les accidents nerveux ou mentaux consécutifs à la vaccination antityphique (*Rev. Neurol.*, 1916, p. 722).
130. MAIRET et PIERON. — De quelques problèmes posés par la neuropsychiatrie de guerre au point de vue des réformes (Accidents après vaccinations antityphoïdiques). (*Montpellier Méd.*, 1916).
131. MALISH. — Das Chantemesse Phanömen bei Unterleibstypus (*Wiën. Med. Woch.*, 1908).
132. P. L. MARIE. — Hémorragie gastrique à l'occasion de la vaccination antityphoïdique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, p. 36).
133. MARTIN, LOISEAU et LAFAILLE. — *Bull. Acad. Méd.*, 1928, p. 1039.

135. MASSARY (DE) et TOCKMANN. — Méningite cérébro-spinale à rechute tardive (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 480).
134. MASSARY (DE). — *Rev. Neurol.*, 1919, p. 508.
136. MATHIEU et ALIVISATO°. — Lésion probablement néoplasique de l'estomac révélée par la vaccination antityphoïdique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, p. 68).
137. MAUDILLON. — Vaccination triple associée (*Gaz. hebdomad. Sc. Méd. Bordeaux*, 3 avril 1938).
138. MAURANGE. — Statistique de 39.215 injections antityphiques et natiparatyphiques B. (*Bull. Acad. Méd.*, 1915, p. 584).
139. MAURIAC. — In Pauzat (*Pr. Méd.*, 1941, p. 678).
140. MAY. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915.
141. MAZEL, MEERSSEMAN, CAMELIN et GUIBERT. — Un cas de poliomyélite consécutif à une injection de vaccin associé (T. A. B. + An. Di) (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, juin 1939).
142. MEERSSEMAN. — Les réactions vaccinales au cours des vaccinations associées (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 557).
143. — A propos des contre-indications rénales de la vaccination associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 195).
 — A propos des néphrites post-vaccinales (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1935, p. 21).
 — Réaction de Shick et vaccination antidiphthérique (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1934, p. 192).
144. MELNOTTE et DURET. — Néphrite aiguë après vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 105).
145. MERKLET et ACHPISSE. — Déterminisme étiologique d'un érythème maculo-papuleux consécutif à la vaccination antityphoïdique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, p. 816).
146. MERONI. — Ueber die Ophthalmoreaktion bei Typhus abdominalis (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 1377).
147. MERY et GIRARD. — Modifications de la leucocytose sanguine chez l'homme vacciné à l'aide du vaccin T. A. B. (*Soc. de Biol.*, 1917, p. 140).
148. MERY et HALLE. — Sur certaines formes de réactions vaccinales (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1774).

149. MEUNIER. — Incidents et accidents de la vaccination antityphoparatyphique. La réaction locale du 7^e jour (*Thèse Paris*, 1940).
150. MILIAN. — *Le Biotropisme* (J. L. Baillière, éd. Paris. 1929).
151. M' KENDRICK. — Cutaneous hypersensitiveness in enteric infections (*J. of Path. and Bact.*, 1923, p. 535).
152. MONTAGNANI. — *Rif. Medica*, 1924.
153. MORAX. — Herpès cornéen consécutif à la vaccination antityphoïdique (*Ann. d'Ocul.*, 1916, p. 202 et 494).
154. MOREL et GRUPPER. — Les dermatoses consécutives à la vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1939).
155. MOREL, CHARLIN et BRISSAUD. — Appendicite et réaction avcinale (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 324).
156. MOUSSAUD. — Méningite aseptique après vaccination (*Paris Méd.*, 1915-16, p. 224).
157. MULLER. — Ueber die Reaktionen nach der Typhusschutzimpfung (*Deut. Med. Woch.*, 1915, p. 329).
158. MUNARET et BERNES. — Appendicite aiguë et vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 158).

159. NETTER. — Encéphalites post-vaccinales (*Soc. Méd. Hôp. Paris*. 1926, p. 1439).
160. NICHOLS. — Observations on antityphoid vaccine (*J. of Exp. med.*, 1915, p. 1439).
161. NICHOLS et HITCHENS. — The reactions of typhoid vaccine (*J. of lab. and cl. med.*, 1925-26, p. 517).
162. NOBECOURT. — *Précis de Médecine des Enfants* (Masson et Cie, éd., Paris, 1939, p. 256 et 271).
163. NOBECOURT et PEYRE. — Sur quelques manifestations de la maladie vaccinale consécutive aux injections antitypho-paratyphiques (A. B. et T. A. B.) (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1916, p. 1755).
164. NOICA. — Trois cas d'accidents à la suite d'injection de vaccin typho-paratyphique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932, p. 1026).
165. NOVE-JOSSERAND, THEVENON et AMIC. — De quelques vaccinations antityphiques et antidiphthériques pratiquées chez des enfants (*J. de Méd. Lyon*, 1930, p. 1).

166. ORSZAG. — Ueber den diagnostischen Wert der Ophtalmoreaktion bei Typhus abdominalis (*Deut. Med. Woch.*, 1908, p. 647).
167. PAISSEAU. — Les accidents de la vaccination antidiphthérique (*Rev. Cr. Path.*, 1931, p. 265).
168. PAISSEAU et DUCAS. — Purpura hémorragique consécutif à la vaccination antidiphthérique (*Soc. de Péd.*, 1930, p. 545).
169. PARAF, CHATRON et ABRAZZA. — Néphrite consécutive à l'injection d'un vaccin polymicrobien (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1933, p. 973).
170. PAUZAT. — Acquisitions médicales de 1939-40 (*Pr. Méd.*, 1941, p. 678).
171. PERRIN et HUWART. — Kératite syphilitique déclenchée par le vaccin T.A.B. (*Soc. Derm. et Syph.*, 1937, p. 809).
172. PERRENS. — Confusion mentale grave consécutive à une double vaccination contre la variole et la typhoïde (*J. de Méd. Bordeaux*, 1927, p. 104).
173. PILOD. — Les fièvres typhoïdes (*Gr. Encycl.*).
— Application de la vaccination associée triple (*Rev. Méd. Fr.*, mai 1938).
174. POIREAU et DELPECH. — Hématémèse après vaccination (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1915, p. 354).
175. PRELAT. — Un cas d'irido-cyclite bilatérale au cours de la vaccination antityphoïdique (*Arch. d'Ophtal.*, 1916-17, p. 742).
176. PRETI. — Stati morbosì susseguenti alla vaccinazione tifoï (*Soc. di Sc. Med. e Biol.*, 1919, p. 85).
177. PREVEL. — L'ophtalmo-diagnostic de la fièvre typhoïde (*Thèse Paris*, 1907).
178. PULAY. — Diagnostische Hautreaktion bei Typhus rekonvaleszenten, Typhuskranken und Schützgeimpften mit « Typhin » nach Gay und Force (*Wien. Klin. Woch.*, 1915, p. 1189).
179. RAMON. — Sur la préparation selon une nouvelle formule du vaccin triple associé (*Communiqué à l'Acad. de Méd.*, 1941).
180. — Les vaccinations associées. Bases de la méthode. Résultats (*Rev. Path. comp.*, 1936, p. 792).

- L'immunité et l'influence des substances adjuvantes et stimulantes (*Rev. d'Immunol.*, 1937, p. 193).
 - Les vaccinations associées (*Ann. de Méd.*, 1937, p. 381).
 - Essai d'immunologie comparée. L'immunité et l'influence des substances adjuvantes et stimulantes. Etude expérimentale et applications pratiques (*Pr. méd.*, 1940, p. 857).
181. RAMON et ZÖELLER. — Les vaccins associés par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien (T. A. B.) ou par mélange d'anatoxines (*Soc. de Biol.*, 1926, p. 158).
 182. RATHÉLOT. — Les réactions immédiates de la vaccination anti-diphtérique (*Marseille Méd.*, 1928, p. 768).
 183. RAYMOND. — Hémorragie intestinale et vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1937, p. 625).
 184. REGNARD. — Vaccination préventive de la fièvre typhoïde (*Thèse Paris*, 1936).
 185. REILLY, RIVALIER. — Rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité (*Ann. de Méd.*, 1936).
 186. REITANI. — Intradermo-réaction aux bacilles typhiques et paratyphiques chez des soldats avant et après vaccination (*Giorn. di Medic. Milit.*, 1930).
 187. RENAUD et DUCHEIN. — Vaccination antityphique chez le nourrisson (*Bull. Ac. Méd.*, 1922, p. 87).
 188. RICUET, TZANCK et COUDER. — La néphrite anaphylactique existe-t-elle ? (*J. Méd. Fr.*, 1930).
 189. ROUSSEAU. — Accidents oculaires consécutifs à la vaccination antityphique (T. A. B.) (*Arch. Méd. d'Angers*, 1918, p. 34).
 190. ROUSSELOT. — Complications neuro-psychopathiques de la vaccination antityphique (*Thèse Paris*, 1924).
 191. ROUSSY. — Un cas d'hémiplégie droite avec aphasie, consécutif à une injection antityphique (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 505).
 192. ROUSSY et CORNIL. — Monoplégie brachiale sensitive avec ataxie, consécutive à des injections de vaccin antityphique (*Revue Neurol.*, 1919, p. 453).

193. ROUX et QUET. — A propos de l'appendicite au cours de la vaccination antityphique (*Soc. Méd. et Biol. Montpellier*, 1937, p. 277).
194. SARRAT, CAMPAIGNOLLE et VALATZ. — De quelques incidents au cours de la vaccination triple associée (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 55).
195. SATRE. — Réactions orchio-épididymo-funiculaires après vaccination (*Progrès Méd.*, 1916, p. 134).
196. SCHUR. — Ein Fall von Schwerer letal endender Agranulozytose nach Behandlung mit Typhusvakzine (*Med. Klinik*, 1934, p. 504).
197. SEILHAN et QUET. — Quelques recherches sur la formule sanguine au cours de la vaccination antityphique (*Soc. Méd. de Montpellier*, 1937, p. 280).
198. SEILHAN, SERRE et FASSIO. — Trois cas d'érythème nouveau après vaccination antityphique (*Soc. Méd. de Montpellier*, 1937, p. 360).
199. SEZARY. — Les lipo-vaccins (*J. Méd. Fr.*, 1925, p. 86).
200. SEZARY et GALLERAND. — *Soc. de Dermat.*, 1931, p. 69.
201. SICARD. — *Revue Neurol.*, 1919, p. 507.
202. SOHIER et PARAIRE. — Les infections typho-paratyphoïdes des sujets vaccinés (*Rev. d'Immun.*, 1939, p. 535).
203. SOUQUES. — Syndrome nerveux consécutifs à la vaccination antityphoïdique (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 501).
204. SPAT. — Ueber die modernen Methoden der Typhusdiagnose (*Wiener Kl. Woch.*, 1908).
205. TEISSIER, REILLY, RIVALIER, CAMBESSEDES et DELALANDE. — Nouvelles recherches sur l'immunité typhique (*Ann. de Méd.*, 1930, p. 524).
206. TERRIEN. — Un accident rare de la vaccination antityphique (*Pr. Méd.*, 1934, p. 1818).
207. THEOBALT. — Importance de la thermométrie avant la vaccination (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1938, p. 117).
208. THONE. — Sur l'étiologie de certaines hémorragies médicales (*Arch. Méd. Belges*, 1929, p. 297).
209. TIMBAL. — Les accidents gastriques de la vaccination antityphoïdique (*Arch. des Mal. de l'Appar. digest.*, 1919, p. 351).
210. TIXIER et BIZE. — Note sur quelques cas d'anergie consécutifs au traitement antichancrelleux (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 1354).

211. TONNEL. — Contribution à l'étude des réactions humérales dans la vaccination (*Lyon Méd.*, 1916, p. 108).
212. TRAVAGLINI. — Réaction cutanée dans la fièvre typhoïde (italien) (*Rif. Med.*, 1927, p. 77).
213. TRILLOT. — Délire aigu après vaccination antityphique et jennérienne (*Soc. Méd. Psych.*, 1937, p. 117).
214. TZANCK. — Immunité, intolérance, biophylaxie (Masson et Cie, éd., Paris, 1932).
215. TZANCK et WEILLER. — Un cas d'anurie prophylactique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, juin 1931).

216. VAIREL. — Au sujet de 2 réactions consécutives à la vaccination mixte (T. A. B., An. Di.) (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1936).
217. VINCENT. — Vaccination des albuminuriques avec le vaccin mixte T. A. B. (*Soc. de Biol.*, 1916, p. 578).
218. — Résultats de la vaccination antityphoïdique (*Acad. des Sc.*, 1^{er} octobre 1917).
 — Vaccination antityphoïdique (*Journ. Méd. Fr.*, 1923, p. 417).
 — Remarques sur la vaccination (*Arch. Méd. Gén. et Col.*, 1938).
 — Vaccination mixte (*Bull. Ac. Méd.*, janvier 1930).

219. WALTER. — A propos de la vaccination par le vaccin triple des jeunes recrues du contingent 36 (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 1939, p. 109).
220. WIDAL. — A propos de la vaccination antityphoïdique (*Bull. Acad. Méd.*, mars 1915).
 — A propos de la vaccination par une seule injection (*Presse Méd.*, 1917, p. 473).
221. WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD. — Etude sur certains phénomènes de choc (*Presse Méd.*, 1920, p. 183).
222. WIDAL, LEMIERRE et ABRAMI. — *Nouveau Traité de Médecine*, T. III, p. 211.
223. WIDAL et MERY. — Vaccination des albuminuriques (*Pr. Médic.*, 1916, p. 257).
224. WITTINGHAM. — Anaphylaxis following administration of tetanus toxoid (*Brit. Med. J.*, 1940, p. 292).

225. ZÆLLER, — Pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, p. 726).
— L'intradermo-réaction à l'anatoxine diphtérique (*Soc. de Biologie*, 1924, p. 165).
— De l'allergie diphtérique (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1924).
226. ZUPNIK, — Ophtalmoreaktion bei Typhus (*Munch. Med. Woch.*, 1908, p. 148).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
EXPOSE CLINIQUE DES MANIFESTATIONS POST-	
VACCINALES	19
CHAPITRE PREMIER. — Réactions locales.	23
CHAP. II. — Réactions générales.	25
CHAP. III. — Manifestations organiques.	29
Manifestations rénales	29
Troubles et accidents du tractus digestif.	33
Troubles hépatiques	38
Troubles hématologiques	39
Manifestations neurologiques	42
Troubles vago-sympathiques	49
Troubles endocriniens	50
Manifestations cutanées	51
Manifestations oculaires	51
Manifestations génitales	56
Manifestations articulaires	58
Troubles cardiaques	59
CHAP. IV. — Troubles psychiques consécutifs à la vac-	
cination	61
CHAP. V. — Vaccination et syphilis.	63
CHAP. VI. — Vaccination et tuberculose.	64
PATHOGENIE DES MANIFESTATIONS PATHOLOGI-	
QUES POST-VACCINALES	73
CHAPITRE PREMIER. — Théories proposées.	75
A. Rôle exclusif du vaccin.	76

B. Rôle exclusif du terrain.....	78
C. Rôles conjoints du vaccin et du terrain.....	79
CHAP. II. — Essai critique.....	83
PROPHYLAXIE DES MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES POST-VACCINALES	
	99
CHAPITRE PREMIER. — Accidents dûs à une faute de technique	103
Accidents locaux	103
Accidents généraux	105
CHAP. II. — Valeur réactogène des différents vaccins	109
Vaccins monovalents	109
Vaccins mixtes	110
Vaccins associés	111
CHAP. III. — Mesures prophylactiques basées sur l'étude du terrain	117
Elimination des méïopragies viscérales.....	117
Dépistage d'une infection latente.....	122
Mise en évidence d'une sensibilisation.....	123
Recherches personnelles	155
Mise en évidence d'une intolérance.....	173
CONCLUSIONS	177
BIBLIOGRAPHIE	183

